

**B - REZEPTORENBLOCKER IN DER
PROPHYLAXE DER MIGRÄNE**

SABINE DRUBBA

1984

*Liss
München*



Aus der Neurologischen Poliklinik Großhadern der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

ß - REZEPTORENBLOCKER IN DER
PROPHYLAXE DER MIGRÄNE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sabine Drubba
aus
Frankfurt
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität, München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.6.1986

Meinen Eltern gewidmet

1.1	Einleitung	1
1.2	Die Bedeutung der Arbeit	1
1.3	Die Bedeutung der Arbeit	1
1.4	Die Bedeutung der Arbeit	1
1.5	Die Bedeutung der Arbeit	1
1.6	Die Bedeutung der Arbeit	1
1.7	Die Bedeutung der Arbeit	1

2.1.1

2.1.1	Die Bedeutung der Arbeit	1
2.1.2	Die Bedeutung der Arbeit	1
2.1.3	Die Bedeutung der Arbeit	1
2.1.4	Die Bedeutung der Arbeit	1
2.1.5	Die Bedeutung der Arbeit	1
2.1.6	Die Bedeutung der Arbeit	1
2.1.7	Die Bedeutung der Arbeit	1

- Inhalt -

	Seite
M I G R Ä N E	
1. EINTEILUNG UND DEFINITION	1
2. INZIDENZ UND SYMPTOMATOLOGIE	4
2.1. Auslösefaktoren	7
3. PATHOÄTIOLOGIE	10
3.1. Katecholamine	10
3.1.1. Die neuronale Synapse	13
3.2. Serotonin und Thrombocyten	15
3.3. Freie Fettsäuren und Prostaglandine	24
3.4. Histamin und Kinine	28
3.5. Monoaminoxidase	30
3.6. Vaskuläre Mechanismen	31
β - B L O C K E R	
4. ZUR GESCHICHTE DER β-BLOCKER	34
5. β ₁ - UND β ₂ -REZEPTOREN VERMITTELTE WIRKUNGEN	35
6. DEFINITION DER β-BLOCKER	36
7. PHARMAKOLOGIE UND CHEMIE DER β-BLOCKER	39
7.1. Lipidlöslichkeit	39
7.2. Hirngängigkeit	41
7.3. Halbwertszeit	42

	Seite
7.4. Membran-stabilisierender Effekt	42
7.5. Intrinsic sympathicomimetic activity	43
7.6. Kardioselektivität	44
8. PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNGEN	45
8.1. β -Adrenorezeptor abhängige Wirkungen	45
8.1.1. Herzfunktion	45
8.1.2. Hypertonie	45
8.1.3. Magen-Darm-Trakt	47
8.1.4. Gefäße	48
8.1.5. Katecholamine	49
8.1.6. Fettstoffwechsel	50
8.1.7. Kohlenhydratstoffwechsel	51
8.1.8. cAMP-System	51
8.2. β -Adrenorezeptor unabhängige Wirkungen	54
8.2.1. Thrombocytenfunktion	54
8.2.2. Serotonin	58
9. INDIKATIONEN DER β -BLOCKER	60
10. NEBENWIRKUNGEN UND KONTRAINDIKATIONEN	61
11. β -BLOCKER	62
12. VERGLEICH DER β -BLOCKER FÜR DIE MIGRÄNE-PROPHYLAXE	72
12.1. Intrinsic sympathicomimetic activity	72
12.2. Kardioselektivität	73
12.3. Membran-stabilisierender Effekt	74
12.4. Lipophilie, Blut-Hirn-Schranke (BHS) und zentrale Wirkung	74

	Seite
13. MÖGLICHE WIRKUNGSWEISE DER β -BLOCKER IN DER MIGRÄNEPROPHYLAXE	77
13.1. β -Rezeptoren unabhängige Mechanismen	77
13.2. β -Rezeptoren abhängige Mechanismen	81
14. MEDIKATION	83
15. LITERATUR	85

M I G R Ä N E

1. EINTEILUNG UND DEFINITION

Etwa 6 % der Weltbevölkerung leiden laut statistischen Erhebungen an Migräne (37). Obwohl man die Geschichte der Migräne bis ins Altertum und früher zurückverfolgen kann (7), ist es bis heute nicht gelungen, ihre Ätiologie zu klären. Ihre Klassifizierung erfolgt daher vor allem nach der klinischen Symptomatologie.

Nach der Definition des "Ad Hoc Committee on Classification of Headache" wird der "vaskuläre" Kopfschmerz vom Migräne-Typ folgendermaßen unterteilt (1):

Recurrent attacks of headache, widely varied in intensity, frequency, and duration. The attacks are commonly unilateral in onset; are usually associated with anorexia and, sometimes, with nausea and vomiting; in some are preceded by, or associated with, conspicuous sensory, motor, and mood disturbances; and are often familial.

1. "Classic Migraine"

Vascular headache with sharply defined, transient visual, and other sensory or motor prodromes or both.

2. "Common Migraine"

Vascular headaches without striking prodromes and less often unilateral than 1 or 3. Synonyms are: "atypical" migraine or "sick headache". Calling attention to certain relationships of this type of headache to environmental, occupational, menstrual, or other variables are such terms as: "summer", "Monday", "weekend", "relaxation", "premenstrual", and "menstrual" headache.

3. "Cluster Headache"

Vascular headache, predominantly unilateral with flushing, sweating, rhinorrhea, and increased lacrimation...

4. "Hemiplegic" and "Ophthalmoplegic Migraine"

Vascular headache featured by sensory and motor phenomena which persist during and after the headache.

5. "Lower-Half Headache"

Headache of possibly vascular mechanism, centered primarily in the lower face. In this group there may be some instances of "atypical facial" neuralgia...

Da gesicherte ätiologische Vorstellungen dieses Kopfschmerzsyndroms immer noch fehlen, haben unterschiedliche Klassifizierungsvorschläge (30, 43, 126) zu einer verwirrenden Vielfalt von Bezeichnungen und Synonyma geführt.

Die WFN ("World Federation of Neurology") hat deshalb 1969 versucht, diesen Mißstand durch eine neuere Definition der Migräne zu beseitigen (247):

Migraine is a familial disorder characterised by recurrent attacks of headache, widely variable in intensity, frequency, and duration. Attacks are commonly unilateral and are usually associated with anorexia, nausea, and vomiting. In some cases they are preceded by, or associated with, neurological and mood disturbances. All the above characteristics are not necessarily present in each attack or in each patient... Non-classical migraine, which is not associated with sharply defined focal neurological disturbances. This is the more commonly variety encountered.

Weitere Schwierigkeiten ergeben sich durch Unterschiede zwischen anglo-amerikanischem und deutschem Sprachgebrauch. Im deutschen Sprachraum wird der Begriff "Komplizierte Migräne" synonym unter anderem für die "Klassische", "Hemiplegische" oder "Ophthalmoplegische Migräne" verwendet. In der anglo-amerikanischen Literatur dagegen bezeichnet die "complicated migraine" solche Migräne-Formen, bei denen es zu persistierenden neurologischen Ausfällen kommt (43, 85).

Uneinigkeiten bestehen auch über die Begriffe "muscle-contraction-headache" (bzw. "tension headache") und "common migraine". Der Muskelkontraktionskopfschmerz wird laut "Ad Hoc Committee on Classification of Headache" folgendermaßen definiert (1):

Ache or sensations of tightness, pressure, or constriction, widely varied in intensity, frequency, and duration, sometimes long-lasting, and commonly suboccipital. It is associated with sustained contraction of skeletal muscles in the absence of permanent structural change, usually as part of the individual's reaction during life stress. The ambiguous and unsatisfactory terms "tension", "psychogenic", and "nervous" headache refer largely to this group.

SJAASTAD (206) ist der Auffassung, daß ein fließender Übergang zwischen gewöhnlicher Migräne und dem Muskelkontraktionskopfschmerz besteht. So treten nach seinen Untersuchungen bei Patienten mit einem "tension headache" gelegentlich typische Migräne-Symptome wie Nausea, Erbrechen und Lichtscheu auf. Andererseits können Migräniker im Laufe der Jahre zwischen den eigentlichen Migräne-Attacken, also interparoxysmal, einen konstanten, dumpfen Kopfschmerz, teilweise mit erhöhter Muskelanspannung, entwickeln.



2. INZIDENZ UND SYMPTOMATOLOGIE

Zur Häufigkeit der Migräne gibt es in der Literatur unterschiedliche Aussagen. BRUYN (37) spricht von 6 % in der Weltbevölkerung, andere Schätzungen (234, 235, 236) geben Zahlen zwischen 20 und 25 % an. Auffällig ist die Überrepräsentation der erwachsenen, weiblichen Migräniker mit etwa 75 % (125, 165). Nach MARKUSH et al. und WATERS ergibt sich kein Zusammenhang zwischen Rasse, Bildung, Intelligenz, Gesellschaftsschicht und Migräne-Inzidenz (146, 233). Eindeutig ist bei der Migräne die familiäre Häufung, die für eine genetische Komponente spricht (125).

Eine Übersicht über die wichtigsten Symptome der Migräne und ihre Häufigkeit gibt Tab. 1:

Tab. 1

Symptom	prozentuale Häufigkeit
Übelkeit	87
Erbrechen	56
Durchfälle	16
Lichtscheu	82
Sehstörungen	36
Fortifikationsspektrum	10
Photopsie	26
Parästhesien	33
Empfindliche Kopfhaut	65
Benommenheit	72
Schwindel	33
Bewußtseinsstörungen	18
Epileptiforme Anfälle	4
Synkopen	10
Verwirrtheit	4

- nach RASKIN und APPENZELLER (179) -

Visuelle Störungen treten bei Migräne mit einem Anteil von 40 % als häufigstes Symptom auf. Sie können sehr unterschiedlicher Natur sein, sind aber intraindividuell meist gleichförmig (179). Nach RASKIN und APPENZELLER (179) gibt es folgende Formen der visuellen Störungen:

Tab. 2

Art der Störung	Anteil in %	mögl. Lokalisation der Störung
visuelle Halluzinationen in beiden Gesichtsfeldern (farbige Blitze, Wellen- linien, Hitzeflimmern u.ä.)	75	Versorgungsgebiet (VG) der A. cerebri post. (Okzipital- lappen)
Illusionen strukturierter Objekte	15	VG der A. cerebri media (hinterer Temporallappen)
visuelle Symptome auf ein Auge beschränkt	5	VG der A. ophthalmica (Störung vor der Sehnervenkreuzung)

Weitere optische Ausfälle sind unter anderem homonyme Hemianopsien, vorübergehende Erblindung sowie graue oder weiße Schleier im Gesichtsfeld (179).

Die der sogenannten "klassischen Migräne" vorausgehende visuelle Auraphase ist charakterisiert durch das "Flimmer-skotom". Dieses beginnt zentral im Gesichtsfeld mit einem unregelmäßigen grauen Fleck und breitet sich dann zur Peripherie hin hufeisenförmig aus. Seine Ränder bestehen aus hellen Zick-Zack-Linien (210). Dieses Phänomen wird auch als "Fortifikationsspektrum" bezeichnet (179). Etwa ein Drittel aller Migräniker geben während der Kopfschmerzphase Parästhesien an. Sie betreffen meist einseitig Hand oder Gesicht und äußern sich durch Taubheit oder ein prikelndes Gefühl.

Die Migräne-Kopfschmerzen können zu jeder Tages- oder Nachtzeit einsetzen. Häufig ist allerdings ihr Beginn direkt nach dem morgendlichen Erwachen (179). Oft geht ein "aura-ähnliches" Erahnen voraus (109). Meist setzt der Kopfschmerz langsam ein, nimmt über Stunden hinweg bis zu einem Maximum zu, um schließlich im Verlauf weiterer Stunden wieder abzuklingen (179) (siehe Tab. 3).

Tab. 3

Dauer	Häufigkeit
unter vier Stunden	27 %
4 bis 24 Stunden	40 %
ein bis zwei Tage	11 %
mehr als zwei Tage	22 %

-Angaben von SELBY und LANCE (197)-

Bei geringer bis mittlerer Intensität der Kopfschmerzen ist die Schmerzqualität meist dumpf und gleichförmig und wird mit zunehmender Stärke pulsierend (179).

Der Name 'Migräne' wurde von der griechischen Bezeichnung 'hemicrania' (15) hergeleitet und deutet damit auf das charakteristischste Merkmal dieser Kopfschmerzform, die Einseitigkeit, hin. Interessanterweise ist dieses Phänomen aber nur bei gut der Hälfte der Patienten zu beobachten. Für die weiteren Schmerzlokalisationen und ihre Häufigkeit siehe Tab. 4.

Tab. 4

Lokalisation	% der Patienten
Hemikranial	44
Holozephal	22
Bifrontal	14
Frontal, lateralisiert	13
Biokzipital	4
Okzipital, lateralisiert	2
Scheitel	1

-nach RASKIN und APPENZELLER (179)-
(Daten nach OLESEN (165))

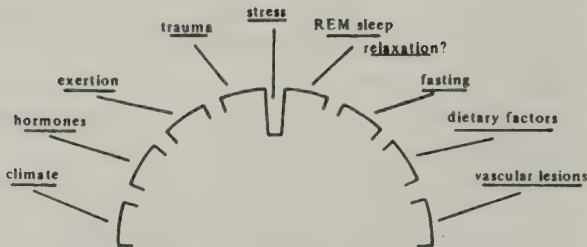
Die Anfallshäufigkeit der Migräne kann von einer Attacke im Laufe des Lebens bis zu täglichem Erscheinen variieren (126).

Durchschnittlich sind es ein bis vier Attacken im Monat (179). LANCE ist der Ansicht, daß möglicherweise jeder Mensch eine Migräne-Attacke erleiden kann, wenn nur die für ihn "passenden" Auslösefaktoren vorhanden sind, um die individuelle "Migräne-Schwelle" zu überschreiten (126).

2.1. Auslösefaktoren

Die wichtigsten Triggerfaktoren der Migräne sind unter anderem Streß, Hunger, körperliche Anstrengung, Hormone und diätetische Faktoren (siehe Abb. 1) (40).

Abb. 1



-modifiziert nach BRUYN (40)-

- Streß ist möglicherweise der häufigste Auslöser der Migräne (99), wobei Migräniker besonders sensibel auf Streß-Situationen reagieren sollen (126, 179). Ob diese Eigenschaft einen genetischen Hintergrund hat, ist fraglich. Jedenfalls sind viele Symptome und pathophysiologischen Erscheinungen mit der durch Streß provozierten gesteigerten sympathischen Aktivität zu erklären (210). Interessant ist, daß die Migräne-Attacken oft zeitlich verschoben nach dem Höhepunkt der eigentlichen Streß-Situation, also in der Relaxationsphase, einsetzen (126), nicht selten zum Wochenende hin ("weekend migraine").
- Durch Nahrungskarenz oder unregelmäßige Mahlzeiten (30), sowie durch bestimmte Nahrungs- oder Genußmittel können Migräne-Attacken ausgelöst werden (siehe Tab. 5):

Tab. 5: Nahrungs- und Genußmittel, die Migräne-auslösende Eigenschaften haben sollen

Nahrungsmittel: (93, 114, 192)	tyraminhaltig	Käse Räucherwaren
	phenylaminhaltig	Schokolade Zitrusfrüchte
Genußmittel: (30, 88)		Nikotin
		Alkohol
		Tee
		Kaffee

Die interindividuelle Empfindlichkeit auf diese Triggerfaktoren ist sehr unterschiedlich. In einigen Untersuchungen konnte keine Migräne-auslösende Wirkung der oben genannten Nahrungsmittel beobachtet werden (149, 152, 153, 187).

- OSTERMAN et al. (169) zeigten, daß auch klimatische Veränderungen zum Auslösen von Migräne-Attacken führen können, wie beispielsweise der Föhn in Süddeutschland oder der Mistral in Frankreich (179). Wetterumschwünge verstärken allerdings eher die Anfallsintensität als die Frequenz (87).
- Mehr als 60 % der weiblichen Migräne-Patienten geben eine Korrelation zwischen Kopfschmerz-Attacken und Menstruation an (89). Diskutiert wird pathoätiologisch ein relativer prämenstrueller Östradiolmangel (126).

In vielen Fällen läßt sich jedoch keine Beziehung zwischen der Attacke und bestimmten Auslösern herstellen (126).

3. PATHOÄTIOLOGIE

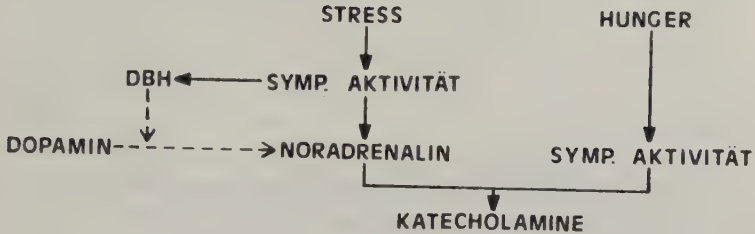
Im folgenden werden die zur Zeit aktuellen Hypothesen der Pathoätiologie der Migräne dargestellt. Später soll versucht werden, diese Hypothesen in Einklang mit der möglichen Wirkungsweise der in der Migräne-Prophylaxe eingesetzten β -Blocker zu bringen.

3.1. Katecholamine

Physischer oder psychischer Streß führt zu einer Erhöhung der sympathischen Aktivität (siehe Abb. 2), was eine vermehrte Freisetzung von Katecholaminen - vor allem Noradrenalin - aus den sympathischen Nervenzellen und chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks zur Folge hat (196). ANTHONY (23) stellte bei Migränikern einen signifikanten Anstieg der Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) während der Kopfschmerzphase im Vergleich zur kopfschmerzfreien Phase fest. DBH katalysiert die Umwandlung von Dopamin in Noradrenalin (23, 98) und wird entsprechend der Stärke der sympathischen Aktivität freigesetzt (23).

Als Streßsituation für den Organismus kann auch ein "Hungerzustand" (218) betrachtet werden (siehe Abb. 2), da eine Reihe biochemischer Veränderungen während Migräne-Attacken (verminderte Glucosetoleranz, erhöhte Konzentrationen an freien Fettsäuren, Ketonkörpern, Glycerin, Sekretion und Wachstumshormon, sowie erniedrigter Plasma-Insulinspiegel) einer "chronischen" Streßbelastung (148, 201), wie man sie dem Migräniker nachsagt (179), gleichkommt. Die Hypoglykämie allein kann keinen Migräne-Anfall auslösen (172).

Abb. 2



HSU et al. (109) untersuchten Plasma-Katecholaminspiegel bei Patienten, die am (frühen) Morgen mit einem Migräne-Anfall erwachten. Dabei zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Noradrenalins ca. 3 Stunden vor Erwachen, im intraindividuellen Vergleich des gleichen Zeitraums im anfallsfreien Stadium (siehe Tab. 6).

Tab. 6

Mean catecholamine levels in the same subjects in the 3 hr before awakening with migraine and the corresponding 3 hr of a no-migraine night (N = 9)			
	Migraine	No migraine	Significance (paired t-test)
Noradrenaline (µg/L)	0.679 ± 0.06	0.494 ± 0.04	0.05 < p < 0.10
Adrenaline (µg/L)	0.267 ± 0.04	0.199 ± 0.012	NS
Total (NA + A) Catecholamines (µg/L)	0.947 ± 0.06 (mean ± SEM)	0.694 ± 0.06 (mean ± SEM)	p < 0.05

-nach HSU et al. (109)-

Untersuchungsergebnisse mehrerer Autoren (siehe Tab. 7) zeigen, daß die Ausscheidung von Vanillinmandelsäure (VMA), dem Metabolit der Katecholamine, während der Migräne-Attacke im Vergleich zur kopfschmerzfreien Phase im Urin erhöht ist.

Tab. 7

	<i>Author(s)</i>	<i>Controls</i>	<i>HA-free</i>	<i>Headache</i>
VMA (mg/day)	Curran <i>et al.</i>	3.2 (1.1-6.8) n = 10	2.1 n = 5	3.1 n = 9
	Sicuteri		2.7	5.6
	Kangasniemi <i>et al.</i>	8.3 (1.6-15.2) n = 6	8.3 (6.0-10.4)	7.9 (2.0-11.8) n = 5

-nach SPIERINGS (210)-
(Lit.: 55, 117, 204)

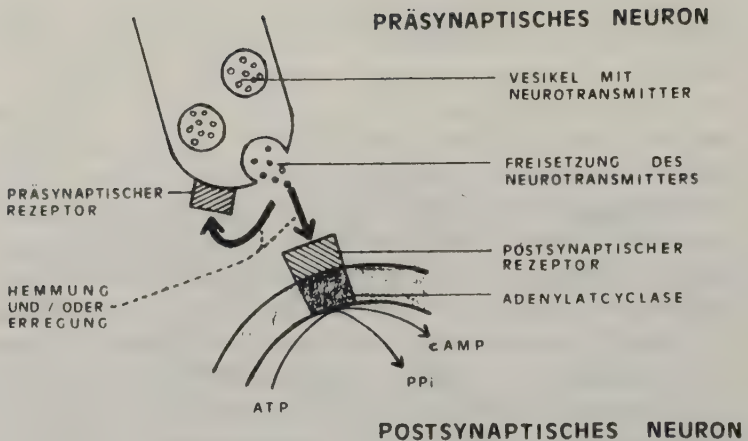
Offensichtlich kommt es einige Stunden vor Einsetzen einer Migräne-Attacke zu einer Erhöhung des Plasma-Noradrenalins. Noradrenalin wird dann während der Attacke vermehrt abgebaut und ausgeschieden, wodurch sich sein Plasmaspiegel erniedrigt (74). Die Plasma-Adrenalinkonzentration bleibt dabei unverändert. In den folgenden Stunden erreicht der Noradrenalin-Spiegel langsam wieder den Normalwert, wobei gleichzeitig die Intensität des Kopfschmerzes abnimmt (74).

3.1.1. Die neuronale Synapse (siehe Abb. 3)

An der neuronalen Synapse wird ein ankommender Reiz nur unidirektional weitergeleitet. Das Aktionspotential wird durch Neurotransmitter (z.B. Noradrenalin) übertragen, die präsynaptisch gespeichert werden und bei entsprechendem Reiz nach dem Modus der Exozytose aus kleinen Vesikeln in den synaptischen Spalt freigesetzt werden. Durch Bindung des Neurotransmitters an postsynaptische Rezeptoren wird entweder eine erregende oder hemmende Wirkung auf die postsynaptische Nervenzelle ausgeübt. Die Erregungsübertragung wird dadurch modifiziert, daß der Neurotransmitter innerhalb von Mikrosekunden entweder enzymatisch abgebaut oder aber aktiv wieder in das präsynaptische Axonende aufgenommen wird. Dies trifft z.B. auf Noradrenalin zu (134). Einige präsynaptische Neurone weisen ebenfalls Rezeptoren auf. Durch die Bindung des Neurotransmitters an diese Rezeptoren kann ebenfalls eine erregende oder hemmende Wirkung auf die präsynaptische Nervenzelle ausgeübt werden.

Durch Bindung des Neurotransmitters an den postsynaptischen Rezeptor wird das membrangebundene Enzym Adenylatcyclase aktiviert, welche die Umwandlung von ATP in cyclo-Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert. cAMP kann den Effekt des Neurotransmitters auf die Rezeptoren potenzieren (179). Nach ANTHONY sollte deshalb die Höhe der sympathischen Aktivität nicht durch den Plasma-Katecholaminspiegel, sondern besser durch die cAMP-Konzentration angegeben werden, wobei die Bestimmung von cAMP einfacher und genauer ist. So korreliert der Plasma-cAMP-Spiegel exakt mit dem der Katecholamine, abgesehen davon, daß die Plasma-cAMP-Konzentration die β -Adrenorezeptor vermittelte Aktivität der Katecholamine genauer

Abb. 3



-modifiziert nach GREENGARD (90)-

widerspiegelt, als deren eigene Serumspiegel (23). In der gleichen Studie stellte ANTHONY eine signifikante Erhöhung des cAMP im Plasma während Migräne-Attacken fest, im intraindividuellen Vergleich mit der kopfschmerzfreien Phase. WELCH et al. fanden auch im Liquor erhöhte cAMP-Werte während Migräne-Attacken. Da sich ähnliche Befunde bei Schlaganfall-Patienten zeigten, könnten die cAMP-Veränderungen Ausdruck einer cerebralen Ischämie sein (244).

Zusammenfassend können Katecholamine bei erhöhter sympathischer Aktivität und daraus resultierender β -adrenerger Stimulation zu einem cAMP-Anstieg führen (23).

3.2. Serotonin (5-Hydroxytryptophan, 5-HT) und Thrombo- cyten

Seit SICUTERI im Jahre 1961 bei Patienten während einer Migräne-Attacke im Urin eine gesteigerte Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), dem Abbauprodukt des Serotonins, nachwies (203), steht die Rolle des Serotonins in der Pathoätiologie der Migräne über viele Jahre im Vordergrund.

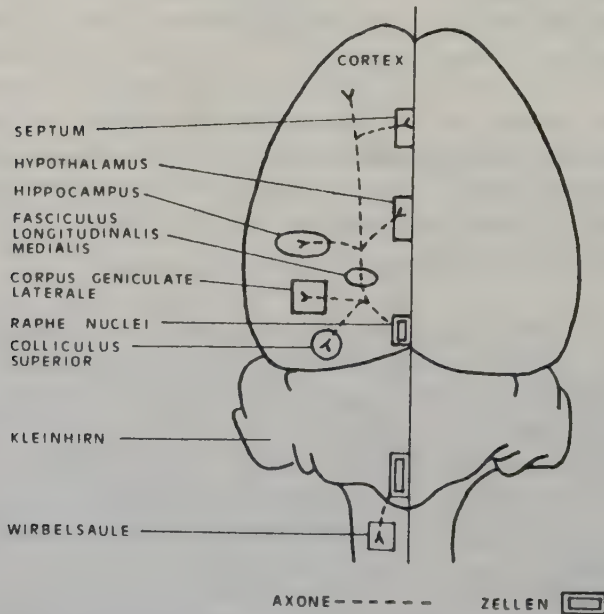
5-HT ist ebenso wie die Katecholamine und das Acetylcholin ein Neurotransmitter (28, 179). Biochemisch handelt es sich bei diesem Amin um ein Gewebshormon, mit starken vasoaktiven Eigenschaften (142, 179, 196, 212) sowohl in vitro wie in vivo. Sein direkter Effekt auf die intrakraniellen Gefäße ist vom Gefäßtonus und -kaliber abhängig; bei hohem Tonus erfolgt Dilatation, bei niedrigem Tonus Kontraktion (213), wobei die Dilatation durch β -adrenerge Rezeptoren vermittelt wird und die Kontraktion durch 5-HT-Rezeptoren (213).

Auf große Arterien wirkt Serotonin gefäßverengend, an kleinen Arteriolen und Kapillaren hat es einen erweiternden Effekt (179). Bei in vitro Experimenten an Basilar-Arterien verstorbener Patienten war die Vasokonstriktion auslösende Schwellenkonzentration für Serotonin um das 100-fache niedriger als für Noradrenalin (212). Im Hirnkreislauf ist 5-HT das potenteste vasokonstriktorische Amin (67).

Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke nur schwer überwinden (52). Es wird im Gehirn in serotonergen Neuronen aus L-Tryptophan synthetisiert (189). Nach Zufuhr mit der Nahrung wird diese essentielle Aminosäure aktiv in das Gehirn eingeschleust (50). Die neuronale Aufnahme wird durch andere Aminosäuren antagonisiert, so daß der Über-

schuß der Antagonisten zu einem Mangel an intraneuronalem Serotonin führen kann (179). Wenn bestimmte Nahrungsmittel den Serotonin-Spiegel auf diese Weise modifizieren können, läge hier ein möglicher Ansatzpunkt für die Migräne-induzierende Wirkung einiger Nahrungs- oder Genußmittel. Serotonerge Neurone finden sich überwiegend in der Raphe des Hirnstammes (Mittelhirn) (96, 156, 182) (siehe Abb. 4).

Abb. 4: Serotonerge Bahnen des Gehirns (Ratte)



-nach BARCHAS et al. (26)-

Die Axone der rostralen Zellgruppen dieses Hirnareals erstrecken sich über weite Teile des Gehirns: Frontaler Cortex, Occipitallappen, Hypothalamus, Corpus striatum, Corpus callosum, Septum, Bulbus olfactorius, Hippocampus. Die kaudalen Zellverbände stehen mit der Pons, Medulla oblongata, dem Kleinhirn und Rückenmark in Verbindung. Serotonin-haltige Nervenendigungen sind also mehr oder weniger über das gesamte Gehirn verteilt (145, 189) (siehe Abb. 4). Die Erregung postsynaptischer Rezeptoren durch Serotonin kann durch elektrische Stimulation des Raphesystems nachvollzogen werden (179).

5-HT hat eine inhibitorische Wirkung (113) auf die Entladungsfrequenz sowohl der prä- als auch postsynaptischen Neurone. Es muß also neben post- auch präsynaptische Serotonin-Rezeptoren geben (179). RASKIN und APPENZELLER: "Eine Aufgabe serotonerger Neurone könnte in der Dämpfung einer Überreaktion auf eine Vielzahl exogener und endogener Stimuli bestehen." (179).

Die pathologische Erniedrigung des 5-HT-Spiegels während der Migräne könnte demzufolge zu einer Störung der Schmerzabwehr führen. Damit in Übereinstimmung steht, daß Morphine bei niedrigem Serotonin-Spiegel ihren analgetischen Effekt verlieren (179). 5-HT ist also mitbeteiligt am anti-nocizeptiven System des Hirnstammes (205). Auch Endorphine und Enkephaline im Liquor von Migränikern zeigen während der Kopfschmerzphase einen deutlichen Abfall.

Die 5-HT-Erniedrigung während der Migräne soll zusätzlich zu einer Hypersensitivität des Brechzentrums in der Medulla oblongata führen und verantwortlich sein für den oft mit der Migräne-Attacke verbundenen Brechreiz (100).

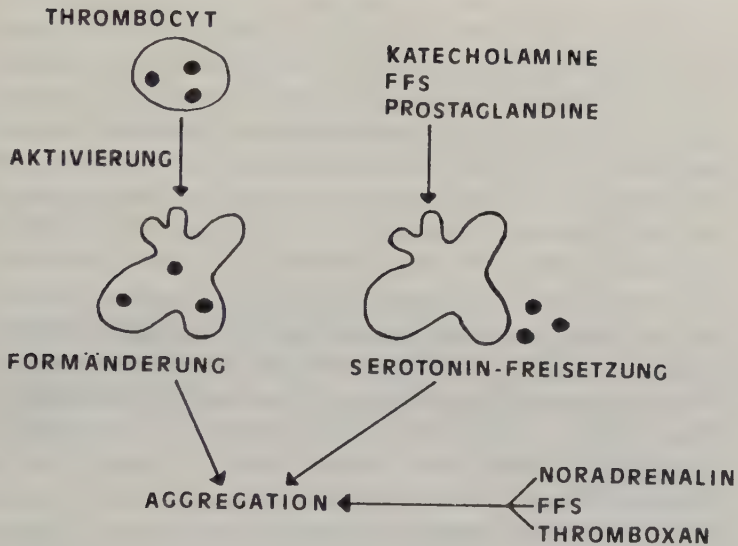
Wahrscheinlich führt die Serotonin-Erniedrigung zu einer intracellulären cAMP-Senkung (siehe Punkt 3.1.1.), wobei

der endgültige Beweis dafür noch fehlt (162).

Ergänzend soll in diesem Zusammenhang angeführt werden, daß pharmakologisch eine Klassifizierung der Substanzen, die in der Migräne therapeutisch eingesetzt werden, nach ihrer Wirkung auf periphere Rezeptorsysteme erfolgte.

Pharmaka, deren Effekt peripher überwiegend in einem Serotonin-Antagonismus bestehen, müssen zentral nicht grundsätzlich 5-HT-inhibitorisch wirken. Es ist wahrscheinlicher, daß Substanzen, wie z.B. Mutterkornalkaloide und Cyproheptadin, die auch strukturell Ähnlichkeiten zum Serotonin zeigen, Serotonin-agonistisch wirken, d.h. zentral denselben Effekt wie Serotonin haben (179). Zusammenfassend hieße das, daß durch die Gabe der genannten Pharmaka der Migräne-auslösende Effekt eines zentral erniedrigten 5-HT-Spiegels kompensiert bzw. korrigiert wird. Fast 95 % des im Blut zirkulierenden Serotonins wird in den Thrombocyten gespeichert (52). Der uptake des 5-HT in die Blutplättchen ist ein aktiver, ATP-abhängiger Prozeß (210). Die Freisetzung von 5-HT aus den Thrombocyten erfolgt im Rahmen der sog. "release reaction". Dabei kommt es nach einer Aktivierung der Plättchen zu einer thrombocytären Formänderung, woraus die Aggregationsreaktion resultiert (siehe Abb. 5).

Abb. 5



Eine Thrombozytenaggregation wird unter anderem durch Noradrenalin (108), freie Fettsäuren (24, 42, 52), Thromboxan (196) und durch freies Serotonin (52) induziert. Die durch 5-HT stimulierte Aggregation ist abhängig von der Zahl der zur Verfügung stehenden Plättchen-5-HT-Rezeptoren (103). Thrombozyten von Migränikern sollen generell leichter aggregieren, als die gesunder Kontroll-Personen (51, 60, 102, 116, 179). Sicherlich ist nicht die erhöhte Aggregationsneigung der Thrombozyten allein verantwortlich für die Auslösung von Migräne-Attacken, da sich z.B. bei Diabetikern ebenfalls eine gesteigerte Aggregations-

bereitschaft (179), findet, ohne daß eine erhöhte Migräne-Inzidenz bei diesem Krankheitsbild vorliegt.

Die "release-reaction" soll durch einen bisher noch nicht identifizierten Freisetzungsfaktor eingeleitet (52, 210) werden: So zeigte sich in cross-incubation-Experimenten (103, 158), daß die durchschnittliche 5-HT-Plättchenkonzentration von Migränikern in der kopfschmerzfreien Phase derjenigen von Normalprobanden entspricht, wohingegen während der Migräne-Attacke ein Abfall des Plättchen-5-HT um 15 % nachweisbar war. Wenn Thrombocyten von Migränikern, entnommen in der kopfschmerzfreien Phase, inkubiert wurden mit Plasma von Migränikern in der Kopfschmerzphase, zeigte sich eine signifikante Reduktion des Plättchen-5-HT-Gehaltes. Keine signifikante Serotonin-Freisetzung erfolgte dagegen, wenn jeweils Thrombocyten in der kopfschmerzfreien Phase miteinander inkubiert wurden. Weiterhin zeigte Plasma, entnommen während einer Migräne-Attacke, keine 5-HT-Freisetzung aus Thrombocyten von Nichtmigränikern.

Bei diesem Freisetzungsfaktor ($MG < 50000$ Daltons) (14, 52, 179) könnte es sich unter anderem um Linolsäure (22) oder eine andere freie Fettsäure (24) handeln, eventuell auch um Antikörper der IgG-Klasse (57) sowie um Serotonin selbst. Katecholamine, freie Fettsäuren (Arachidonsäure) und Prostaglandine können ebenfalls die "release-reaction" induzieren (52).

Die thrombocytaire 5-HT-Freisetzung zu Beginn der Migräne-Attacke führt zu einem signifikanten Anstieg von freiem Plasma-Serotonin (82, 86). Die daraus resultierende Vaso-konstriktion intracerebraler Gefäße wird als Ursache der in der Aura-Phase auftretenden Ischämie-Symptome gedeutet

(52). Durch die einmalige Gabe von Reserpin (das Serotonin aus seinen Speichern freisetzen kann) wurde bei Migränikern ein Kopfschmerzanfall von mehreren Stunden Dauer provoziert (39). Andererseits bewirkt Reserpin, über Wochen verabreicht, trotz erniedrigtem 5-HT-Spiegels, eine Abnahme der Migräne-Frequenz und -Intensität (84). Dies deutet daraufhin, daß der akute thrombocytaire Serotonin-Abfall von höherer pathoätiologischer Bedeutung zu sein scheint als die ständige 5-HT-Konzentration im Plasma (55, 203).

ANTHONY zeigte, daß die Plättchen-Serotonin-Spiegel während der Migräne-Attacke signifikant unter denen der kopfschmerzfreien Zeit lagen. Diese Ergebnisse sind auch von anderen Autoren bestätigt worden (siehe Tab. 8).

Tab. 8

<i>Author(s)</i>	<i>Controls</i>	<i>HA-free</i>	<i>Headache</i>
<i>Curran et al.</i>	0.90 (0.34-1.71) n = 21	0.73 (0.19-1.34) n = 28	0.44 (0.05-1.24) n = 21
<i>Anthony et al.</i>	0.81 (0.22-1.26) n = 9	0.72 (0.38-0.98) n = 21	0.45 (0.19-0.86)
<i>Hinterberger et al.</i>		0.82 ± 0.15 n = 9	0.51 ± 0.27 n = 30
<i>Anthony et al.</i>		1.15 (0.53-1.69) n = 8	0.50 (0.18-1.02)
<i>Anthony and Lance</i>	0.98 (0.62-1.49) n = 5	0.50 (0.37-0.72) n = 10	0.35 (0.26-0.62)
<i>Anthony</i>		0.46 ± 0.41 n = 13	0.32 ± 0.23
<i>Anthony and Lance</i>		0.46 n = 30	0.34
<i>Anthony</i>		0.49 n = 20	0.24
<i>Sommerville</i>		0.63 (0.34-0.93) n = 6	0.34 (0.16-0.71)
<i>Roff et al.</i>	0.76 ± 0.17 n = 11	0.68 ± 0.24 n = 16	
<i>Anthony</i>		0.46 n = 10	0.36
<i>Mück-Seier et al.</i>	0.55 ± 0.24 n = 25	0.82 ± 0.36 n = 6	0.67 ± 0.26

-nach SPIERINGS (210)-

(Lit.: 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 55, 104, 158, 184, 209)

Das freigesetzte Serotonin wird sehr rasch zu 5-HIAA metabolisiert, welches dann vermehrt im Urin ausgeschieden wird (210) (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Ausscheidung von 5-HIAA während des Migräne-Kopfschmerzes

	Author(s)	Controls	HA-free	Headache
5-HIAA (mg/day)	Sicuteri <i>et al.</i>		4.0 (0.5-8.6)	10.6 (2.0-25.5)
			n = 15	
	Curran <i>et al.</i>	5.61 (3.5-11.2) n = 10	6.94 (0.2-6.9)	13.1 (1.9-15.4)
			n = 16	
	Sicuteri		3.9	5.1
	Kengasniemi <i>et al.</i>	3.1 (1.6-4.0) n = 5	3.2 (2.3-3.9)	3.4 (1.7-6.2)
			n = 5	
	Deanovic <i>et al.</i>		3.59 (2.5-6.63)	5.32 (2.71-8.96)
			n = 13	

-nach SPIERINGS (210)-
(Lit.: 55, 59, 117, 203, 204)

Der relative Abfall des Plasma-Serotonins durch dessen Umwandlung und Ausscheidung soll in einer Art rebound-effect eine extracerebrale arterielle Vasodilatation hervorrufen (14), die für die Kopfschmerzphase verantwortlich gemacht wird (52). Allerdings sind die Veränderungen der kraniellen Zirkulation während der Migräne wohl zu kompliziert, um mit einem solch einfachen humoralen bzw. vaskulären Mechanismus erklärt zu werden, ganz abgesehen davon, daß dieses Modell keine Begründung für die Einseitigkeit des Migräne-Kopfschmerzes liefert.

Tabelle 10 zeigt noch einmal eine Zusammenfassung der Phänomene, die in Bezug auf das Serotonin während der Migräne auftreten.

Tab. 10

Anstieg von 5-Hydroxy-Indolessigsäure und Serotonin im Urin
Abnahme des plättchen-gebundenen und freien Plasma-Serotoninspiegels
Auftreten von Serotonin-freisetzenden Faktoren im Plasma während der Kopfschmerzattacke
Auslösung eines Kopfschmerzanfalls durch Injektion von Reserpin, Rückbildung der Schmerzen durch Serotonin und seine Metaboliten
Migränemedikamente hemmen die zentrale serotonerge neuronale Aktivität

-nach RASKIN und APPENZELLER (179)-

3.3. Freie Fettsäuren (FFS) und Prostaglandine

Die durch Katecholamine induzierte cAMP-Synthese führt zur Aktivierung der Triglyceridlipase (23). Dieses Enzym katalysiert die Lipolyse, d.h. die Spaltung der Triglyceride in FFS und Glycerin (siehe Abb. in 8.1.8.), mit konsekutiver Erhöhung der FFS im Serum (17, 19, 20, 21, 23).

Untersuchungen über die Veränderungen des FFS-Spiegels vor, während und nach der Kopfschmerzphase in 10 Migräne-Patienten, zeigten hoch signifikante Schwankungen der FFS (22) (siehe Tab. 11).

Tab. 11

Increases in individual free fatty acids in 10 patients with migraine				
FFA	Plasma level (nmol/ml)			Mean rise ¹ (%)
	Pre-headache	Headache	Post-headache	
Stearic	115.9	157.6	111.2	36
Palmitic	83.2	150.0	91.4	80.3
Oleic	143.0	278.6	156.3	95.0
Linoleic	41.3	91.8	72.6	137.5

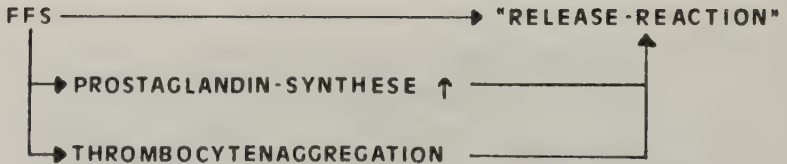
¹ Pre-headache cf. headache.

-nach ANTHONY (22)-

Diese Ergebnisse werden auch durch andere Untersuchungen bestätigt (19, 20, 105). HOCKADAY et al. (105) verglichen unter anderem die Konzentrationen von FFS im Plasma von Migränikern, die während der Test-Perioden einen Migräne-Anfall erlitten, mit denen anfallsfreier Patienten. Bereits vor Einsetzen der eigentlichen Attacke wurde eine Erhöhung der FFS festgestellt, im Unterschied zu den unveränderten Werten der anfallsfreien Migräniker.

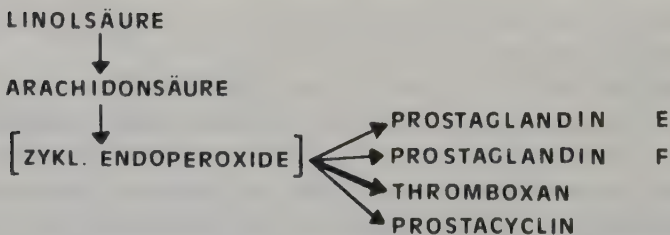
Stearin-, Olein-, Palmitin- und Linolsäure können in vitro die Freisetzung von Serotonin bewirken (110), wahrscheinlich auch in vivo (22). Umgekehrt verursacht Serotonin eine Steigerung der Plasma-FFS, wie Versuche am Menschen bewiesen (44). Durch Bindung an die Thrombocyten-Membran steigern die FFS die thrombocytäre Aggregation (52, 110, 202) (siehe Abb. 6).

Abb. 6



Die FFS sind Ausgangssubstanz für die Prostaglandin-Synthese (siehe Abb. 6). So entstehen aus der essentiellen Fettsäure Linolsäure über die Arachidonsäure und den instabilen zyklischen Endoperoxiden die Prostaglandine (140) (siehe Abb. 7). Der größte Teil der Endoperoxide wird dabei in Thromboxan umgewandelt.

Abb. 7



Die Prostaglandine gehören zur Gruppe der Gewebshormone, da sie in fast allen tierischen Geweben gebildet, jedoch

nicht gespeichert werden (140). Sie werden vielmehr an ihrem Wirkort de novo synthetisiert (152, 163), unter anderem in der Gefäßwand und in Thrombocyten (179). Ihr Abbau erfolgt größtenteils in der Lunge, sie sind deshalb im arteriellen Blut kaum nachweisbar (179).

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Eigenschaften einiger Prostaglandine.

Tab. 12

Thromboxan (154)	potenter Initiator der Thrombocytenaggregation Auslöser der "release-reaction" Hemmung der Plättchen-Adenylatcyclase Vasokonstriktor
Prostacyclin (155)	Hemmung der Thrombocytenaggregation Stimulation der Adenylatcyclase Vasodilatator wird bei Lungenpassage nicht inaktiviert
PGE ₁	potenter Vasodilatator (210) beeinträchtigt die cerebrale Autoregulation (179)

Es bestehen eine ganze Reihe von Beziehungen zwischen Prostaglandinen und Migräne: Durch intravenöse Infusion von PGE₁ wurde in Normalprobanden ein von Übelkeit begleiteter vaskulärer Kopfschmerz ausgelöst, mit gelegentlichen vorausgehenden visuellen Symptomen, die denen der Migräne ähneln (45). Tierexperimentell war nach Infusion von Serotonin in die Pulmonalarterie eine Freisetzung von Prostaglandin in das pulmonalvenöse Blut nachweisbar (4). Die Perfusion der Gehirnventrikel mit Serotonin führte zu einer erheblichen Prostaglandin-Freisetzung in die Ventrikelflüssigkeit (107). LIN (137) stellte bei Experimenten an Ratten fest, daß zentrale serotonerge Mechanismen (Neurotransmitter?) Einfluß auf die, durch systemisch

gegebenes PGE_1 verursachte Bradykardie haben. Erhöhte Hirnkonzentrationen an Serotonin verstärken die PGE_1 -induzierte Bradykardie, erniedrigte Werte reduzieren sie. Um festzustellen, ob PGE_1 als Vasodilatator einen Einfluß auf Migräne-Attacken hat, untersuchte man die Plasmakonzentrationen dieses Prostaglandins in Migränikern während eines Anfalls. Es wurden jedoch keine veränderten Werte gefunden (13, 193, 243). Da die Prostaglandine die Adenylatcyclase hemmen oder aktivieren können, beeinflussen sie damit den cAMP-Spiegel. Sie haben daher eine neuromodulatorische Wirkung auf das sympathische Nervensystem (196) und sind so wahrscheinlich kontrollierende Stellgrößen des Funktionszustandes speziell im Gehirn (179), wo sie relativ homogen verteilt vorkommen (49). An Gefäßen können sie vasodilatatorisch oder vasokonstriktorisch wirksam werden (173, 175, 179), die Thrombocytenaggregation wird durch sie entweder gehemmt oder gefördert.

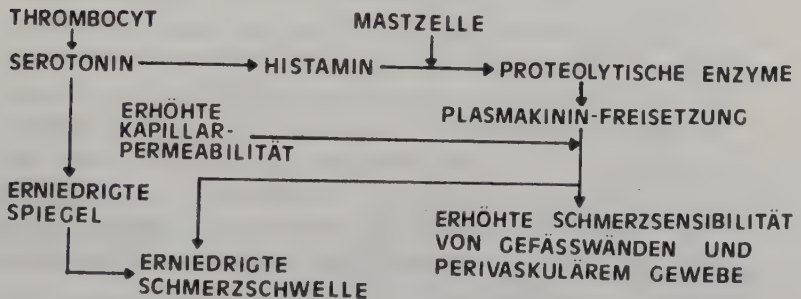
3.4. Histamin und Kinine

Histamin, ein biogenes Amin, gehört wie das Serotonin zur Gruppe der Gewebshormone (196). Es soll ebenso wie 5-HT die Kapillarpermeabilität steigern; proteolytische Enzyme setzen aus Plasmakininogen Plasmakinin frei. Die Transudation dieser Substanzen in die Gefäßwand und in das perivaskuläre Gewebe sollen eine periphere schmerzhafte extrakranielle Vasodilatation mit Erniedrigung der Schmerzschwelle bewirken (73). So wurde tatsächlich gegen Ende der Migräne-Attacke ein Anstieg des Bluthistamin-Spiegels nachgewiesen (15), allerdings keine erhöhte Ausscheidung im Urin (207). Vieles spricht dafür, daß die Histaminfreisetzung ein sekundärer und nur in einem lokalisierten

Bereich sich abspielender Prozeß ist (14, 56). Ebenso wie die Mastzellen sollen auch die basophilen Leukocyten bei Migränikern bereitwilliger Histamin entleeren (38, 191). Dies gilt auch für die Freisetzung von nativem Heparin aus den Granula der Mastzellen. Auf diesen Pathomechanismus, dem eine Reduktion der Plättchenadhäsivität zugrundeliegen soll, stützen sich positive Therapieversuche mit Heparin (220, 221) (siehe Abb. 8).

Eine im Wirkungsmechanismus dem Histamin verwandte Substanz ist das Bradykinin (14, 56). Kinine sind potente Vasodilatoren, sie erhöhen die Endothelpermeabilität und führen zur Freisetzung von Prostaglandinen und möglicherweise auch von 5-HT, abgesehen von ihren primär schmerzauslösenden Eigenschaften (174, 180) (siehe Abb. 8).

Abb. 8: Beeinflussung von Schmerzmechanismen durch Mastzellen und Thrombocytenaggregation



3.5. Monoaminoxidase (MAO)

Im Zusammenhang mit der gestörten Thrombocytenfunktion von Migränikern muß auch auf die MAO eingegangen werden. MAO ist in den Metabolismus von Monoaminen, wie z.B. Serotonin und der Katecholamine involviert. Migräniker sollen im Vergleich zur migränefreien Phase, bzw. zu kopfschmerzfreien Kontrollpersonen eine signifikante Abnahme der Plättchen-MAO zeigen (194). Die verminderte MAO-Aktivität führt zu einem Anstieg vasoaktiver Amine mit daraus direkt - oder indirekt über die Störung der Plättchenaggregation - resultierender Migräne-Attacke.

Unterschieden werden zwei Isoenzyme: MAO-A und MAO-B. Serotonin wird überwiegend von der MAO-A, Noradrenalin von beiden metabolisiert. Während der Migräne-Attacke steht das Defizit von Plättchen-MAO-B im Vordergrund, wobei FFS über eine Störung der Thrombocytenmembran die Freisetzung von MAO-B und Serotonin einleiten. Die mangelnde Inaktivierung vasoaktiver Amine und deren lokale Akkumulation (Lungen?) könnte dann zu deren Freisetzung sowohl in die systemische als auch in die cerebrale Zirkulation führen. Dies ist deshalb erwähnenswert, da die Blut-Hirn-Schranke von Migränikern eine erhöhte Permeabilität für vasoaktive Substanzen zeigen soll (97). Kritischerweise muß angefügt werden, daß nicht alle Migräniker diese Veränderungen des MAO-Spiegels zeigen, so daß offensichtlich eine gewisse Heterogenität der Thrombocyten bezüglich der MAO-Aktivität besteht.

3.6. Vaskuläre Mechanismen

Die Auraphase der Migräne soll durch Konstriktion intracerebraler, meist kleiner Arterien hervorgerufen werden (179, 210). Neben der Vasokonstriktion wird pathoätiologisch noch die Öffnung arterio-venöser Shunts (210) und die vorübergehende Blockade kleiner Gefäße durch zirkulierende Thrombocytenaggregate (94) diskutiert. Die Prodromal- und Aurasymptome ähneln den Erscheinungen, die während transienten, ischämischen Attacken (TIA) beobachtet werden (94). Experimentell ließ sich während der Auraphase der Migräne eine Verringerung der cerebralen Durchblutung nachweisen (147, 163, 164). Allerdings nahm die Durchblutung diffus über beide Hemisphären verteilt ab, entgegen dem fokalen Charakter und der Lateralisation der visuellen Symptome (210), die oft die Aura der Migräne-Attacken begleiten (179, 210).

LASHLEY (128) schätzte die Ausbreitungsgeschwindigkeit seines eigenen visuellen Skotoms auf 3 mm/min. Er führte diesen Vorgang auf eine fortschreitende "Depression" der Sehrinde zurück. Das Skotom wird wahrscheinlich durch eine lokale Vasokonstriktion der A. calcarina verursacht, die eine Ischämie des occipitalen Cortex zur Folge hat (151). Eine bemerkenswerte Ähnlichkeit des Skotoms besteht zu dem von LEO (131) durch Tierexperimente an der Hirnrinde beschriebenen Phänomen der "spreading depression". Diese sich langsam ausbreitende Depression (2-3 mm/min) der kortikalen Aktivität wird unter anderem durch Hypoxie hervorgerufen (179). Sie gleicht auffällig der ischämischen (Aura-) Phase der Migräne (179), so daß hier ein ursächlicher Zusammenhang bestehen könnte (27). OLESEN et al. haben während der Auraphase (sechs Patienten) und der Kopfschmerzphase (drei Patienten) eines klassischen Migräne-

Anfalls die regionale cerebrale Durchblutung (rCBF) gemessen. Während der Prodromalphase zeigten alle Patienten eine occipitoparietale Oligämie, der in drei Fällen eine fokale Hyperämie vorausging. Der verminderte rCBF breitete sich innerhalb von 15 bis 45 Minuten langsam - ähnlich der "spreading depression" von LEAO - nach frontal aus. Während der Oligämie, also nicht in der Phase der Vasodilatation, gaben vier Patienten starke Kopfschmerzen an. Der normalerweise durch cortikale Aktivität (Sprechen, Handbewegungen u.ä.) hervorgerufene Anstieg des rCBF war in sechs Fällen verringert (167). - Vergleichsmessungen bei Patienten mit einer gewöhnlichen Migräne, deren Attacken diätetisch provozierbar waren, zeigten keine Veränderungen der globalen oder regionalen cerebralen Durchblutung. Die klassische und gewöhnliche Migräne unterscheiden sich also bezüglich der Veränderungen der cerebralen Durchblutung während des Anfalls (168). Das vaskuläre Modell der Migräne-Attacke erscheint nach diesen Befunden wohl zu simplifiziert (167).

Nach AMERY (9) könnte die Hypoxämie, durch welche Mechanismen auch immer, an der Auslösung einer Migräne-Attacke beteiligt sein: "no hypoxia, no migraine". AMERY schränkt jedoch mit Recht ein, daß nicht notwendigerweise jede cerebrale Hypoxie automatisch zu einem Migräne-Anfall führen muß.

Für die Schmerzentstehung bei der Migräne wird eine Dilatation extracerebraler Arterien verantwortlich gemacht (190). Dafür sprechen folgende Befunde:

- die Intensität der Kopfschmerzen und die Pulsamplitude der Kopfhautarterien korrelieren miteinander.
- die mechanisch ("Akupressur") hervorgerufene arterielle Kompression und die pharmakologisch induzierte Konstriktion

- tion der im vorherigen genannten Gefäße führen zu einer zumindest vorübergehenden Schmerzlinderung.
- die experimentell hervorgerufene Dilatation der A. temporalis superficialis kann einen Migräne-artigen Schmerz verursachen.
 - während der Migräne-Attacke durchgeführte Messungen der Durchblutung extrakranieller Gefäße weisen ebenfalls auf eine Vasodilatation hin.

Dem steht entgegen, daß Situationen, die ebenfalls zu einer extracerebralen Vasodilatation führen, wie z.B. heiße Bäder oder körperliche Anstrengung, nicht unbedingt Kopfschmerzen oder Migräne-Attacken zur Folge haben müssen.

Alle diese Befunde sprechen zwar gegen das klassische Modell der Vasokonstriktion und -dilatation, nicht aber gegen das von HEYCK entwickelte Modell der arterio-venösen Shunts, da die Ergebnisse der Messungen der cerebralen Durchblutung im wesentlichen davon abhängen, in welcher Kopfschmerzphase sie durchgeführt werden. Nach HEYCK (101) kommt es nicht nur in der Auraphase, sondern auch in der Kopfschmerzphase zur Eröffnung arterio-venöser Anastomosen. Diese Theorie stützt sich auf folgende Befunde:

1. Extracerebral nachweisbare arterielle und venöse Dilatation.
2. Der Sauerstoffgehalt der V. jugularis externa und der V. frontalis nimmt zu und nähert sich arteriellen Werten.
3. Trotz der Dilatation der A. carotis externa zeigen Migräniker während der Attacke eine blasse Hautfarbe.

β - B L O C K E R

4. ZUR GESCHICHTE DER β -BLOCKER

1948 wies AHLQUIST (2) nach, daß adrenerge Impulse über zwei verschiedene Arten von Rezeptoren vermittelt werden, die er als alpha- und beta-Rezeptoren bezeichnete. Adrenalin und Noradrenalin sind physiologische Stimulatoren dieses adrenergen Systems. Später folgte eine weitere Differenzierung in die relativ organspezifischen β_1 - und β_2 -Rezeptoren.

Der erste klinisch eingesetzte β -Blocker war Anfang der sechziger Jahre "Pronethalol" zur Behandlung der Koronaren Herzkrankheit und von Herzrhythmusstörungen (250). Wegen seiner doch gravierenden Nebenwirkungen wurde es 1964 von Propranolol abgelöst (141). Kurze Zeit später wurde dessen antihypertensive Wirkung nachgewiesen (176). Seit 1967 sind zahlreiche weitere β -Blocker entwickelt worden. Heute gibt es etwa 20 Präparate (31) mit unterschiedlichem pharmakologischen Profil.

5. β_1 - UND β_2 -REZEPTOREN VERMITTELTE WIRKUNGEN

Tab. 13: Organspezifische Verteilung der β -Rezeptoren und die durch β -adrenerge Stimulation vermittelten Effekte

Rez.-Typ	Organ	Wirkung
β_1	Herz	Steigerung von Frequenz, Überleitungsgeschwindigkeit und Kontraktilität
	Niere	Reninfreisetzung
	Magen-Darm-Trakt Längsmuskulatur Sphinkteren	} Erschlaffung
	Noradrenerge Nervenendigung	
β_2	glatte Muskulatur von Gefäßen Bronchialtrakt Uterus (nicht gravide)	} Erschlaffung
	Leber	
	Pankreas	↑ Glykogenolyse
		↑ Insulinfreisetzung
β_1 oder β_2	Fettgewebe	↑ Lipolyse führt zum Anstieg von FFS im Blut

In den Bronchien der menschlichen Lunge sind 70 % der Rezeptoren vom β_2 -Typ (72). Im Herzen scheint es nur β_1 -Rezeptoren zu geben (71).

Die Angaben zum Rezeptor-Typ im Fettgewebe sind in der Literatur äußerst widersprüchlich. Einige Autoren sind der Ansicht, daß die Lipolyse über β_2 -Rezeptoren vermittelt wird (127, 170, 252), andere konnten im Fettgewebe nur β_1 -Rezeptoren finden, die für die Lipolyse verantwortlich sein sollen (76, 83).

6. DEFINITION DER β -BLOCKER

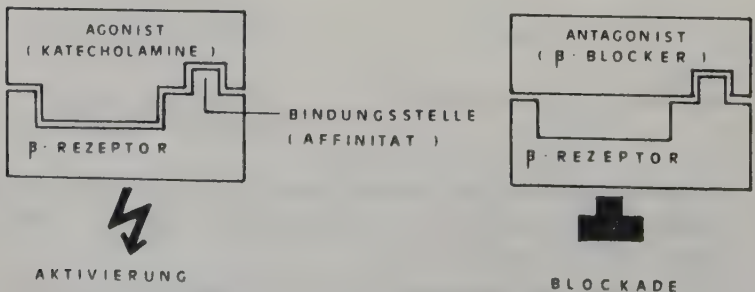
Die verschiedenen Synonyma (siehe Tab. 14) (123) für β -Blocker deuten auf ihren wesentlichen Wirkmechanismus hin.

Tab. 14

β -Rezeptorenblocker	β -Adrenorezeptorenantagonisten
β -Rezeptorenhemmer	β -Adrenolytika
β -Blocker	β -Sympatholytika

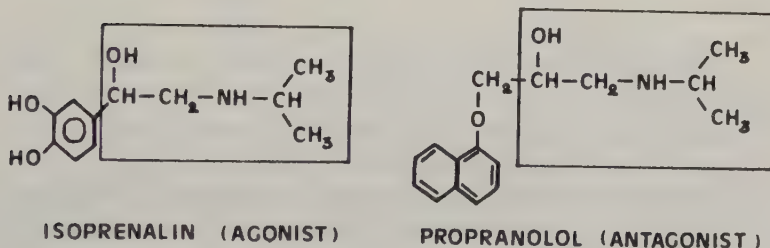
β -Blocker verdrängen die physiologischen Agonisten des sympathischen Systems, Adrenalin, Noradrenalin und Isoprenalin, kompetitiv von ihren β -Rezeptoren. Dadurch blockieren sie die von Katecholaminen vermittelten Effekte (siehe Abb. 9).

Abb. 9: Modell für die Interaktion von Agonist bzw. Antagonist und Rezeptor



Die Ähnlichkeit der chemischen Struktur von β -Blockern und Katecholaminen ist Voraussetzung für die Bindungsfähigkeit an den β -Rezeptor (siehe Abb. 10).

Abb. 10: Chemische Struktur eines Agonisten und Antagonisten



Die Seitenkette der β -Blocker hat einen ähnlichen Aufbau wie die von Isoprenaline und sie bestimmt die Affinität an den Rezeptor. Durch kleine Veränderungen der Seitenkette kann die Bindung noch verstärkt werden. Die unterschiedliche Struktur des aromatischen Ringgerüsts der Antagonisten bewirkt hingegen die β -Blockade (250). Die β -Blocker liegen meist als Racemat der optischen Isomeren vor (80). Die linksdrehende (l,-) Form hat durchschnittlich eine um 100 bis 200 fach (250, 251) stärkere Affinität zum β -Rezeptor als die rechtsdrehende (d,+) Form, so daß letztere als β -Blocker keine Relevanz hat (80).

Neben den β -Blockern, die sowohl β_1 - als auch β_2 -Rezeptoren hemmen, sind β -Blocker entwickelt worden, die ausschließlich β_1 -Rezeptoren blockieren sollen. Da am Herzen

nur letztere Rezeptoren vorkommen, werden diese speziellen β -Blocker auch kardioselektiv genannt. Ihre therapeutische Bedeutung ist jedoch umstritten (siehe auch 7.6.).

7. PHARMAKOLOGIE UND CHEMIE DER β -BLOCKER

Tabelle 15 gibt einen Überblick über das pharmakologische Wirkprofil der einzelnen zur Zeit im Handel befindlichen β -Blocker.

7.1. Lipidlöslichkeit

Stark lipophile β -Blocker, wie Propranolol, werden aus dem Dünndarm fast vollständig resorbiert und zeigen eine starke Serum-Protein-Bindung. Sie werden durch den sog. hepatischen "first pass" ausgeprägt metabolisiert (80). Einige der Metaboliten haben ebenfalls β -blockierende Eigenschaften (z.B. Bupranolol-Metaboliten), andere Metaboliten sind unwirksam oder haben wahrscheinlich wegen ihrer kurzen Halbwertszeit keine Relevanz (251). Hydrophile β -Blocker dagegen, wie Atenolol, werden aus dem Magen-Darm-Trakt nur unvollständig resorbiert und zeigen im Vergleich zu den lipophilen β -Blockern nur eine geringe Serumprotein-Bindung. Die Metabolisierungstendenz ist gering, die Metaboliten haben keine oder kaum nachweisbare pharmakologische Wirkungen (255). Hydrophile β -Adrenolytika werden unverändert über die Nieren ausgeschieden (54, 77).

Tab.: 15

Freiname	Marken- name R	Lipo-: l. hydro-ih phil	ISA	Kard.- selek.	MSE	BHS	HAZ h	Serum- Prot.- Bind. %	Bio- verfüg- barkeit % d. Dos.	Eliminat. renal hepatisch bilidr	Hep. first pass	Metabolit ja/nein wirksam +/-
Propranolol	Dociton	ll	-	-	+	+	4-6	90	35-45	ren	+	ja +
Bupranolol	Betadrenol	ll	-	-	+	+	1,5	?	20-30	ren	+	ja +
Alprenolol	Aptin	l	++	-	+	+	2	?	10			
Oxprenolol	Trasacor	l	+	-	+	+	1,4	70	40	ren	+	ja +
Bunitrolol	Stresson	l	+	-	(+)	+	2	30-35	13-44	bil	+	ja +
Metoprolol	Beloc	l	-	+	+/-	+	3-4	12	40-50	ren	+	ja +
Timolol	Tenserin	l	-	-	-	+	4-5	10	veränd.	ren(+hep)		?
Pindolol	Visken	l	+++	-	-	+	3,5	57	80-100	ren	-	nein
Penbutolol	Betapressin	l	(+)	-	(+)	+						?
Labetalol	Trandate	l	-	-	+	?	4	50	40	ren/bil	+	ja +
Metiprenolol	Disorat	l/h	((+))	-	+	+	2,6	70	50		intest. first p.	ja +
Acebutolol	Prent	h	+	+	(+)		9,8	11-19	60	ren	-	ja ?
Nadolol	Solgel	h	-	-	-	((+))	20-24	20-30	30-40	ren	-	nein
Atenolol	Tenormin	h	-	+	-	((+))	6-9	3	50-60	ren	-	ja -
Sotalol	Sotalex	h	-	-	-	((+))	15	0	100	ren	-	nein

7.2. Hirngängigkeit

Die Lipophilität eines Medikaments ist entscheidend für die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) (219). Ebenfalls ist nur der freie, d.h. der nicht an Plasmaproteine gebundene, Anteil dazu fähig (238).

Tabelle 16 zeigt, daß der Propranolol-Spiegel im Liquor im Vergleich zum Metoprolol sehr niedrig ist. Diese Werte entsprechen etwa dem Prozentsatz an ungebundenem Medikament im Plasma (Propranolol: 10 %, Metoprolol: 90 %). Das hydrophile Atenolol passiert dagegen die BHS sehr schwer, daher stellt sich das Gleichgewicht nur vergleichsweise langsam ein (229). Wegen der hohen Affinität des Hirngewebes zu lipophilen Substanzen, ist die Atenolol-Konzentration im Gehirn um etwa das Zwanzigfache niedriger als die des Propranolols und Metoprolols (siehe Tab. 16).

Tab. 16

Beta-Blocker (Dosis)	Plasma-Konz. ng/ml	Liquor-Konz. ng/ml	Gehirn-Konz. ng/ml
Propranolol (2x80mg/d)	153	15	2561
Metoprolol (2x100mg/d)	150	130	2108
Atenolol (1x100mg/d)	1000	66	133

(die angegebenen Werte sind Mittelwerte)

-nach CRUICKSHANK et al. (53)-

Es ist immer noch unklar, ob und welche der zentralen Wirkungen der β -Blocker von deren Konzentration im Liquor oder im Hirnbewebe selbst abhängen (238).

7.3. Halbwertszeit (HWZ)

Lipophile β -Blocker haben auf Grund ihrer hohen Metabolisierungsrate generell kürzere Halbwertszeiten als hydrophile (80). Allerdings sagt die HWZ wenig über die Dauer der pharmakologischen Wirkung aus (251). Für Propranolol und Bupranolol wurde nachgewiesen, daß sie in erheblichem Maße in Geweben (z.B. Thrombocyten) gespeichert (133) und erst nach und nach daraus freigesetzt werden (141). Daher erklärt sich, daß ihre β -blockierende Wirkung länger anhält, als es die HWZ vermuten läßt (231).

Hydrophile β -Blocker haben verhältnismäßig hohe Halbwertszeiten, so daß auch bei nur einmaliger täglicher Gabe ein relativ gleichmäßiger Plasmaspiegel erhalten bleibt (80).

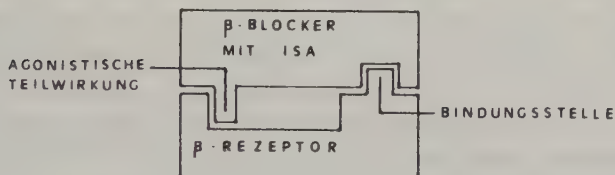
7.4. Membran-stabilisierender Effekt (MSE)

Einige β -Blocker, wie Propranolol und Oxprenolol, besitzen eine chinidinartige oder lokalanästhetische Wirkung (3, 80, 251) auf die Nervenzellmembran (122), den sog. Membran-stabilisierenden Effekt. Er soll bei Propranolol und Alprenolol besonders ausgeprägt sein (32). Der MSE gewinnt aber erst bei einer Dosis, die weit über dem üblichen therapeutischen Bereich liegt, klinische Bedeutung (3, 250), z.B. bei einer Intoxikation mit β -Blockern (80). Der MSE der β -Blocker ist unabhängig von ihrem β -Rezeptoren-Antagonismus (80, 251).

7.5. Intrinsic sympathicomimetic activity (ISA)

Die "intrinsic sympathicomimetic activity" oder partielle agonistische Aktivität bedeutet, daß einige β -Blocker neben ihrer antagonistischen Eigenschaft eine leichte, dosisabhängige agonistische Teilwirkung haben sollen (siehe Abb. 11).

Abb. 11: Modell eines β -Blockers mit ISA



Der therapeutische Wert der β -Blocker mit ISA ist umstritten (80, 250). Die erste Dosis eines solchen Medikaments zeigte gewisse sympathomimetische Wirkungen, allerdings konnte im Tierversuch nachgewiesen werden, daß die ISA nach mehrmaligen Dosen vom β -Blocker selbst gehemmt werden kann (3). Andere Autoren sind der Meinung, daß β -Blocker mit ISA vor Komplikationen wie myokardialer Depression, Asthma bronchiale und periphere Durchblutungsstörungen schützen können (46, 78). Unter Ruhebedingungen hatten β -Blocker mit ISA einen geringeren hemmenden Effekt auf die Herzfrequenz als vergleichsweise Propranolol oder Metoprolol, verhielten sich aber unter körperlicher Belastung ähnlich wie die beiden letztgenannten β -Blocker (79).

7.6. Kardioselektivität

Der pharmakologische Wert der kardioselektiven β -Blocker ist umstritten. Auf der einen Seite hält man sie für therapeutisch günstiger, da sie angeblich in der Lage sind, selektiv die β_1 -Rezeptoren des Herzens in niedrigen Dosen zu hemmen, ohne gleichzeitig wesentliche bronchiale Komplikationen hervorzurufen (33, 80). Andererseits sollen sie aber auch in therapeutischen Dosen β_2 -Rezeptoren blockieren können und so nur eine teilweise Kardioselektivität erreichen (250). Die β_1 -selektive Wirkung wäre daher nur in mittleren Dosierungsbereichen vorhanden (123), was wohl auch dadurch zu erklären ist, daß es keine absolute organspezifische Verteilung der β_1 - und β_2 -Rezeptoren gibt (251). So befinden sich in der Lunge neben β_2 - (70 %) auch β_1 -Rezeptoren (30 %) (71). Bei höherer therapeutischer Dosierung von kardioselektiven β -Blockern kann es dann auch in der Lunge über β_1 -Blockade zu pharmakologischen Effekten kommen (72). Außerdem antagonisieren die kardioselektiven β -Blocker in höheren Konzentrationen auch β_2 -Rezeptoren (3, 80, 183). ABLAD berichtet, daß für Atenolol und speziell Metoprolol eine unveränderte β_1 -Selektivität während der Langzeittherapie bestehen bleibt (83). Hierzu fehlen allerdings Angaben über die Dosierungen. Für einige kardioselektive β -Blocker (z.B. Acebutolol) konnten nicht selektive Metaboliten nach oraler Gabe nachgewiesen werden (83). Vielleicht lassen sich damit teilweise die bestehenden uneinheitlichen Befunde erklären.

Zusammenfassend muß das Kriterium der Kardioselektivität wohl mit einigem Vorbehalt gewertet werden.

8. PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNGEN

8.1. β -Adrenorezeptor abhängige Wirkungen

8.1.1. Herzfunktion

Am Herzen bewirkt die β -Blockade eine Abnahme der Frequenz, Überleitungsgeschwindigkeit und Kontraktilität mit konsekutiver Senkung des Sauerstoffbedarfs. Dadurch haben die β -Blocker einen prophylaktischen Effekt bei Angina pectoris Anfällen im Rahmen der Koronaren Herzkrankheit, sie können die Belastungstoleranz dieser Patienten steigern und senken die Herzfrequenz bei tachykarden Arrhythmien.

8.1.2. Hypertonie

Der exakte Wirkmechanismus der β -Blocker bei der Therapie der Hypertonie ist immer noch unklar. Folgende Möglichkeiten werden diskutiert:

1) Am Herzen haben die β -Blocker einen negativ chronotropen und inotropen Effekt, wodurch sich das Herzminutenvolumen verringert. Da letzteres im wesentlichen den Blutdruck bestimmt, kann daraus eine Blutdrucksenkung resultieren (230).

Propranolol bewirkt nach intravenöser Gabe einen sofortigen Abfall des Herzminutenvolumens. Es hat keinen Effekt auf den systemischen Blutdruck, da es autoregulatorisch zu einem Anstieg des peripheren Widerstands kommt (48). Unter Langzeittherapie kehrt dieser erhöhte Gesamtgefäßwiderstand auf Ausgangswerte zurück. Dieser Effekt wird möglicherweise über Baro-Rezeptoren vermittelt (83) und führt bei konstant erniedrigtem Herzminutenvolumen zu einer Blutdrucksenkung. Die verzögert einsetzende anti-

hypertensive Wirkung der β -Blocker von durchschnittlich zwei Tagen bis mehreren Wochen kann hierdurch eine Erklärung finden (8).

2) β -Blocker sind unterschiedlich effektiv bei den verschiedenen Hypertonie-Formen, wie essentielle und maligne Hypertonie, oder beim nephrogenen Bluthochdruck (41).

Bei letzterem vermutet man, daß β -Blocker die Renin-Freisetzung unterdrücken können, wodurch die Blutdruck-steigernde Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems verringert wird (8, 178, 230). Andererseits hat der β -Blocker Pindolol eine antihypertensive Wirkung bei unveränderter oder sogar gesteigerter Renin-Aktivität (10, 217).

3) Eine weitere Hypothese zur antihypertensiven Wirkung der β -Blocker betrifft die Beeinflussung des sympathischen Nervensystems, sowohl zentral als auch peripher. Es handelt sich hierbei um Prozesse, die die Freisetzung von Noradrenalin aus Nervenendigungen hemmen. Derartige Vorgänge sind im Bereich der Barorezeptoren, des ZNS oder des peripheren sympathischen Nervensystems möglich. Durch Blockade z.B. peripherer β -Rezeptoren an präsynaptischen sympathischen Nervenendigungen kann die Freisetzung von Noradrenalin aus diesen Nervenfasern gehemmt werden, was den peripheren Gesamtwiderstand der Gefäße senken könnte (178). Letztlich ist dieses Phänomen allerdings noch ungeklärt.

Über Lage und Verteilung von β -Rezeptoren im Gehirn weiß man bisher noch wenig (122). Tierexperimente weisen aber darauf hin, daß im Cortex von Ratten diese Rezeptoren an den Synapsen lokalisiert sein müssen (6, 58). Man fand adrenerge Neurone, die wahrscheinlich Informationen aus dem Hirnstamm, wie z.B. dem Locus coeruleus, auf andere Hirnstammareale, sowie Cortex, Cerebellum und Rückenmark projizieren (143, 228).

Die zentrale Wirkung von β -Blockern auf den Blutdruck wiesen KLEVANS et al. (121) nach. Sie verglichen die Wirkung von Sotalol, Pindolol, d-Propranolol und dl-Propranolol nach zentraler Administration in den lateralen Ventrikel von anästhesierten vagotomierten Katzen. Alle β -Blocker außer Sotalol senkten den Blutdruck. Daß auch d-Propranolol diese Wirkung zeigte, spricht an sich nicht für einen β -blockierenden Mechanismus. Allerdings konnte in einer anderen Studie mit nicht anästhesierten Kaninchen (181) für d-Propranolol kein vergleichbarer Effekt festgestellt werden. Es ist möglich, daß die zentralen Wirkungen des d-Propranolols durch das applizierte Anästhetikum beeinflußt wurden.

β -Blocker führen in der Regel bei normotensiven Personen nicht zu einer Blutdrucksenkung (8).

8.1.3. Magen-Darm-Trakt

Die Blockade der β_1 -Rezeptoren im Verdauungskanal kann zur Kontraktion der Längsmuskulatur mit Spasmen und zur Senkung des Sphinktertonus führen. Diarrhoe und andere intestinale Störungen, die gelegentlich unter β -Blocker-Therapie beobachtet werden, sind die Folge (31, 83, 250, 254).

8.1.4. Gefäße

Die Rezeptoren an peripheren Arterien und Arteriolen sind vom β_2 -Typ (mit Ausnahme der Herzgefäße). Ihre Hemmung durch β -Blocker führt zur Vasokonstriktion (250). Eine konsekutive Erhöhung des arteriellen Gefäßwiderstandes wurde bei Experimenten an Hunden (157) und Untersuchungen am Menschen (64, 214) festgestellt. Unter Dauertherapie sinkt er allerdings wieder ab (siehe Punkt 8.1.2.).

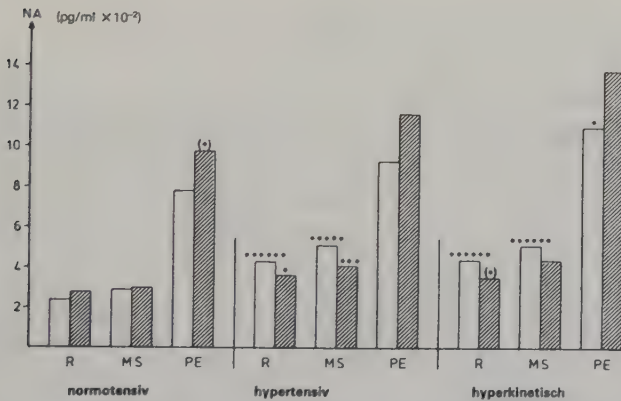
In vitro Untersuchungen der Gefäßreaktionen der A. cerebri media der Katze auf Katecholamine und β -Blocker zeigten eine Vasokonstriktion nach Propranolol. Der durch Katecholamine an den β -Rezeptoren der Gefäße induzierte vasodilatatorische Effekt wurde kompetitiv durch Propranolol gehemmt (66).

SERCOMBE et al. (198) untersuchten den Einfluß unter anderem von Isoprenalin und Propranolol auf die Durchblutung des Nucleus caudatus am nicht-anästhesierten Kaninchen. Isoprenalin führte zu einer Steigerung der Durchblutung, die durch Vasodilatation entstehen kann, Propranolol antagonisierte diesen Effekt. In der gleichen Untersuchung hemmte ein spezifischer β_1 -Rezeptorenblocker selektiv die durch Agonisten stimulierte Blutdruck-Antwort im Nucleus caudatus, Propranolol hingegen antagonisierte auch peripher induzierte Wirkungen auf den Blutdruck. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, daß die Rezeptoren im cerebralen Gefäßbett vom β_1 -Typ sind (66, 198).

8.1.5. Katecholamine

DOMINIAK und GROBECKER (63) verglichen die Veränderungen der Plasmakatecholaminwerte einer Kontrollgruppe junger, gesunder Probanden mit denen gleichaltriger Hypertoniker und Patienten, die unter einem hyperkinetischen Herzsyndrom leiden, unter akuter β -Blockade mit Pindolol in Ruhe und während psychischer sowie physischer Belastung. Nach einmaliger Gabe von 10 mg Pindolol p.o. zeigte sich bei den beiden Patientengruppen eine signifikante Senkung des Plasma-Noradrenalins in Ruhe und bei psychischem Streß, verglichen mit den Werten vor der Medikation (siehe Abb. 12).

Abb. 12



Veränderungen der Plasmnoradrenalin-konzentrationen (NA) bei gesunden Probanden, jungen Hypertonikern und jungen Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom in Ruhe (R), während psychischer (MS) und physischer Belastung (PE), vor (offene Säulen) und 90 min nach akuter Blockade der β -Rezeptoren mit Pindolol (10 mg p.o., schraffierte Säulen).

Die Signifikanzangaben (T-Test) auf den offenen Säulen beziehen sich auf die Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten; die Signifikanzangaben auf den schraffierten Säulen beziehen sich auf die Unterschiede vor und nach Behandlung mit Pindolol. (*) = $p < 0,1$, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,025$, *** = $p < 0,02$, **** = $p < 0,01$, ***** = $p < 0,005$, * = $p < 0,001$.

Alle drei Gruppen wiesen allerdings während körperlicher Belastung höhere Adrenalin- und Noradrenalin-Plasmakonzentrationen auf als vor Pindolol.

Letzterer Befund wird von IRVING et al. (111) damit erklärt, daß es während körperlicher Belastung unter β -Blockade zu einer übersteigerten Katecholamin-Antwort kommt, im Vergleich zu entsprechenden Messungen ohne β -Blockade.

β -Blocker führen also in Ruhe und bei psychischer Belastung zu einer Erniedrigung des Plasma-Noradrenalins, möglicherweise über eine Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung aus sympathischen Nervenendigungen (171).

8.1.6. Fettstoffwechsel

β -Blocker können durch Hemmung der Lipolyse die freien Fettsäuren im Plasma senken (siehe Tab. 17).

Tab. 17: Veränderungen der FFS unter β -Blocker-Therapie
(mmol/l)

MUELLER (159)	Kontrolle	Propranolol	P	n
	1,121 +/- 0,315	0,943 +/- 0,74	0,001	35
LEHTONEN (132)	vor Therapie	Sotalol		
	0,61 +/- 0,21	0,42 +/- 0,21 (1 Monat)	0,001	k.A.
		0,42 +/- 0,17 (3 Monate)	0,001	

k.A.: keine Angaben

8.1.7. Kohlenhydratstoffwechsel

Gelegentlich beobachtet man unter β -Rezeptoren-Blockade eine Senkung des Blutzuckerspiegels durch Hemmung der Adrenalin-stimulierten Glykogenolyse in der Leber und Skelettmuskulatur (83, 123). Wie aus Tabelle 13 ersichtlich, ist die Regulierung der Blutzucker-Konzentration β_2 -Rezeptoren abhängig. Einige Autoren empfehlen daher speziell bei Diabetikern β_1 -selektive Rezeptorenblocker zu verwenden, um die Beeinflussung des Blutzucker-Spiegels möglichst zu vermeiden (83, 123), da β -Blocker die Merkmale einer drohenden Hypoglykämie, wie Schwindel, Tachykardie oder Zitterigkeit, maskieren können (123).

8.1.8. cAMP-System

In vitro Experimente mit Lymphocyten gesunder Probanden zeigten, daß der nicht-selektive β -Blocker Timolol die durch Isoprenalin stimulierte cAMP-Produktion in diesen Zellen antagonisieren kann (135). Isoprenalin kann das cAMP um durchschnittlich mehr als 150 % erhöhen, Timolol hemmt diese Steigerung konzentrationsabhängig um 36, 74 bzw. 85 % (siehe Tab. 18).

Tab. 18

Timolol antagonism of the increase in cyclic AMP produced by isoproterenol in eight subjects
(mean $\pm$ SEM) ($P < 0.05$)

Subject	Basal level (pmol)	Isoproterenol 10^{-6} M		+Timolol 10^{-6} M		+Timolol 10^{-7} M		+Timolol 10^{-8} M	
		(pmol)	(% incr)	(pmol)	(% incr)	(pmol)	(% incr)	(pmol)	(% incr)
1	7.3	17.7	+142	13.7	+ 87	7.0	- 4	5.2	- 28
2	13.8	16.6	+ 20	20.6	+ 49	25.0	+ 81	30.0	+117
3	4.4	11.8	+168	13.8	+213	2.0	- 54	1.3	- 70
4	6.4	20.6	+222	8.2	+ 28	8.4	+ 31	10.2	+ 59
5	11.9	32.9	+176	44.2	+271	30.1	+152	18.8	+ 58
6	11.2	23.8	+112	17.7	+ 58	12.1	+ 8	8.0	- 28
7	9.1	25.1	+175	13.6	+ 50	16.1	+ 77	12.8	+ 41
8	11.5	36.0	+213	14.9	+ 30	15.0	+ 25	15.2	+ 32
Mean	9.4	23.0	+153	18.3	+ 98	14.5	+ 40	12.7	+ 23
SEM	1.1	2.9	23	3.9	32	3.3	22	3.1	21

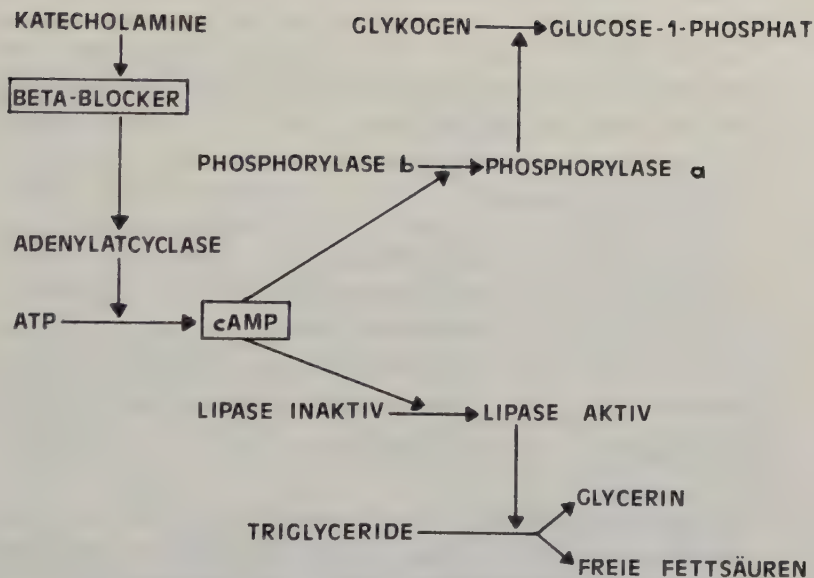
-nach LIMA et al. (135)-

Vergleichbare Resultate lieferten ähnlich angelegte Experimente, bei denen vier verschiedene β -Blocker, Atenolol, Acebutolol, Pindolol und Timolol, untersucht wurden (136). Atenolol und Acebutolol, zwei kardio-selektive β -Adrenolytika, konnten die Isoprenalin-stimulierte cAMP-Produktion nicht signifikant hemmen. Dieser Befund bestätigt die Tatsache, daß die Rezeptoren der Lymphocyten vom β_2 -Typ sind (47, 246).

Zu diskutieren ist also, ob β -Blocker einen Katecholamin-induzierten cAMP-Anstieg (z.B. bei Streß) konzentrationsabhängig verringern können.

Das cAMP spielt eine zentrale Rolle im Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel. Es aktiviert als sogenannter "second messenger" Enzyme, die aus Glykogen Glucose und aus Triglyceriden FFS abspalten (140). Diese Vorgänge erfolgen abhängig zur Konzentration des cAMP (siehe Abb. 13).

Abb. 13



-nach LYDTIN und LOHMÖLLER (141)-

Neben der direkten Wirkung der β -Blocker auf Lipolyse und Glykogenolyse (siehe Punkt 8.1.6. und 8.1.7.), beeinflussen sie diese Stoffwechselvorgänge also auch indirekt über die Senkung des cAMP-Spiegels.

8.2. β -Adrenorezeptor unabhängige Wirkungen

8.2.1. Thrombocytenfunktion

Mehrere Autoren zeigten, daß β -Blocker eine Hemmwirkung auf die ADP- und Adrenalin-induzierte Thrombocyten-Aggregation haben (siehe Tab. 19).

Tab. 19

Propranolol	WEKSLER und PINK (1975)	(241)
	WEKSLER und PINK (1977)	(242)
	NATHAN et al.	(161)
	RUBEGNI et al.	(186)
Bupranolol	UMETSO und KATO (3 Studien)	(225,226,227)
Alprenolol	JÜGENSEN et al.	(115)

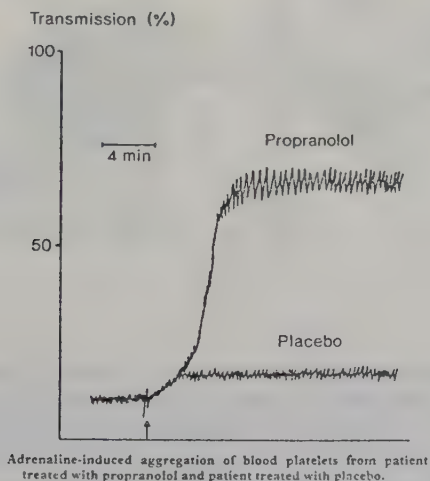
Die Aggregationshemmung der β -Adrenolytika beruht nicht auf ihrer β -blockierenden Eigenschaft, da z.B. das nicht β -Rezeptoren blockierende d-Propranolol ebenfalls in diesem Sinne wirksam ist (242) und schwächere β -Blocker eine stärkere Aggregationshemmung verursachen, als solche, deren β -Blockade wesentlich ausgeprägter ist (240). Die Ursache ist vielmehr im Membran-stabilisierenden Effekt dieser β -Blocker-Gruppe zu suchen. Durch die Stabilisierung der Thrombocyten-Membran wird zur Aggregation eine höhere Schwellenkonzentration von ADP und Adrenalin benötigt (115, 242, 250, 251). Man nimmt an, daß β -Blocker die Thrombocyten während physischem Streß vor Aggregationsstimuli, wie z.B. Adrenalin oder ADP, schützen können (115, 251). Eine endgültige Klärung dieser Vorgänge steht allerdings noch aus.

Die Abbildungen 14 und 15 (249) zeigen den Einfluß von Bupranolol auf Thrombocyten. Nach Bupranolol bilden die

Plättchen weniger Ausläufer und sind weitgehend abgerundet (Abb. 14). Der elektronenmikroskopische Dünnschnitt (Abb. 15) zeigt keine Anzeichen von Degranulation oder morphologischen Veränderungen.

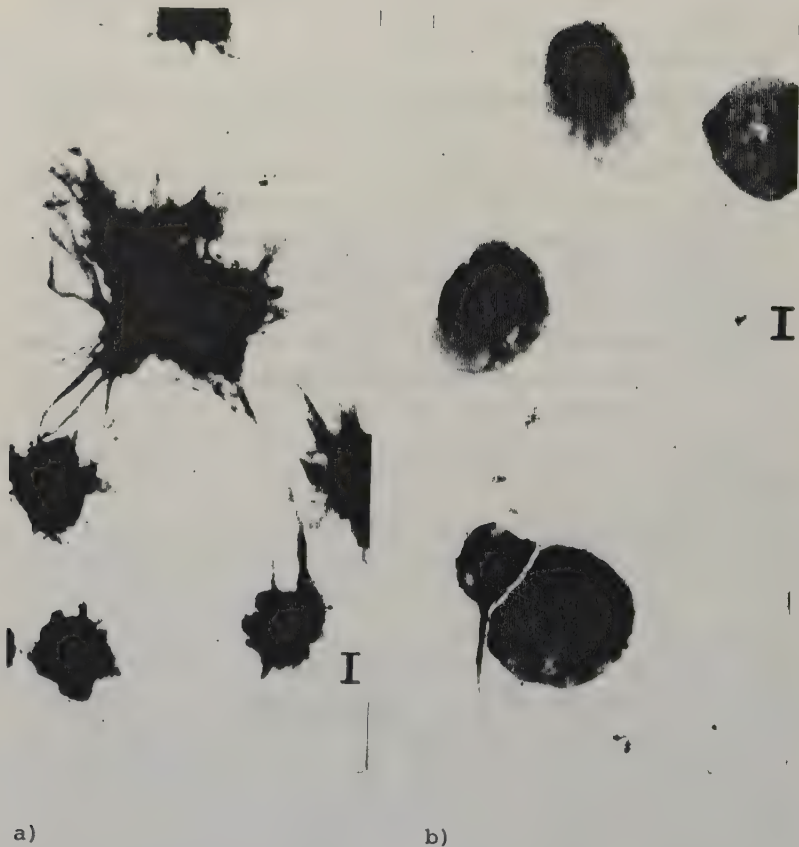
Ganz gegenteilige Beobachtungen hierzu machten WINTHER-HANSEN et al. (246). Sie gehen von der Tatsache aus, daß der cAMP-Gehalt der Thrombocyten mit ihrer Aggregationsneigung korreliert und daß ein Medikament, das diesen cAMP-Spiegel senken kann, zu einer erhöhten Plättchenaggregation führt. Bei zwölf Patienten konnten sie eine Erhöhung der Adrenalin-induzierten Plättchenaggregation durch Propranolol (160 mg/d) nachweisen (siehe Abb. 16), das die β_2 -Rezeptoren abhängige cAMP-Produktion senken soll (siehe 8.1.8.).

Abb. 16



Pfeil: 1-Adrenalin-Gabe (0,001 mg/ml)
-nach WINTHER-HANSEN et al. (246)-

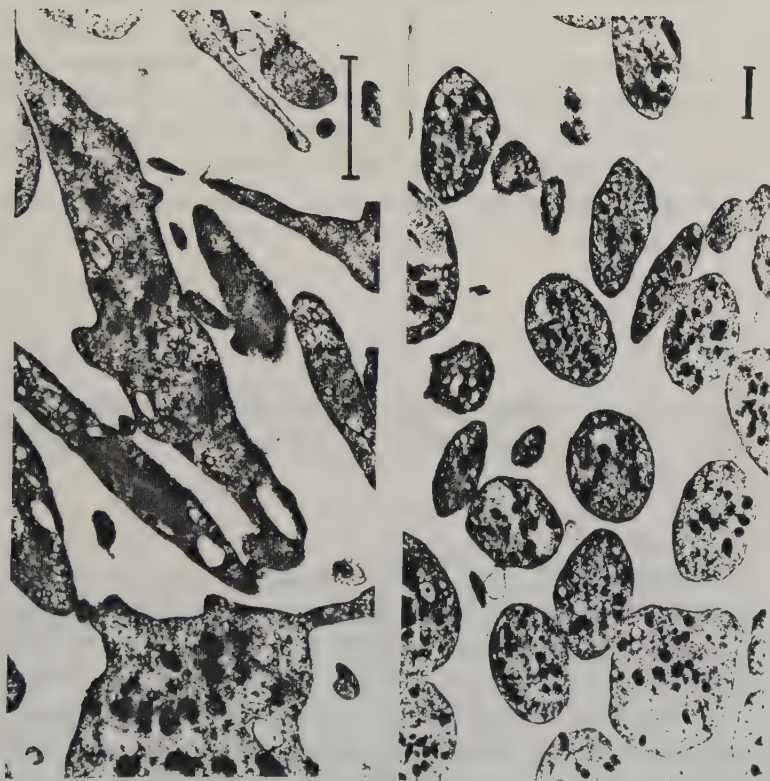
Abb. 14



Elektronenmikroskopische Darstellung von in toto-Präparationen (ohne chemische Kontrastierung) menschlicher Thrombocyten nach 20minütiger Inkubation ohne Bupranololhydrochlorid (a) bzw. mit 3×10^{-4} M Bupranololhydrochlorid (b).

Vergrößerung: $\times 6300$. Maßstab: Der Balken entspricht $1 \mu\text{m}$ (10^{-6} m).

Abb. 15



a)

b)

Elektronenmikroskopische Darstellung von Dünnschnitten menschlicher Thrombocyten nach 17 Minuten Inkubation ohne Bupranololhydrochlorid (a) bzw. mit 3×10^{-4} M Bupranololhydrochlorid (b).
Vergrößerung: $\times 10800$. Maßstab: Der Balken entspricht $2 \mu\text{m}$ (10^{-6} m).

Kritischerweise muß angefügt werden, daß Angaben über die dem Experiment vorangegangene Dauer der Propranolol-Medikation fehlen. Vielleicht liegt hier der Grund des Widerspruchs zu den oben zitierten Befunden.

β -Blocker können die aktive Aufnahme des Serotonins in menschliche Thrombocyten hemmen (91, 133, 138). Der Thrombocyt kann eventuell ein Modell der präsynaptischen Nervenendigung sein, da beide Zellsysteme in vergleichbarer Weise Serotonin speichern, transportieren und umsetzen (208).

8.2.2. Serotonin

β -Blocker sind potente Antagonisten sowohl peripherer Serotonin-Rezeptoren, als auch solcher im ZNS (150, 179, 239).

a) peripher:

WEINSTOCK et al. (239) beobachteten, daß die Kontraktions-induzierende Wirkung des Serotonins auf den Magenfundus von Ratten durch β -Blocker gehemmt wird. In diesem Experiment wurden dl-Propranolol, d-Propranolol, l-Propranolol, Oxprenolol und Pindolol miteinander verglichen. Pindolol und l-Propranolol zeigten einen stärkeren Serotonin-antagonistischen Effekt als Oxprenolol und dl-Propranolol, d-Propranolol hingegen weniger ausgeprägt (10 - 20fach schwächer) als die anderen β -Blocker.

b) zentral:

in derselben Untersuchung wurde die Wirkung der oben genannten β -Blocker auf "zentrale" 5-HT-Rezeptoren getestet. Diese Pharmaka können den Serotonin-induzierten Schlaf

in jungen Hühnchen antagonisieren und das durch Serotonin hervorgerufene Kopfzucken in Mäusen verhindern.

d-Propranolol erwies sich dabei als unwirksam.

MIDDLEMISS (150) stellte mit radioaktiv markiertem Serotonin im Gehirn getöteter Ratten eine kompetitive Hemmung von 5-HT-Rezeptoren durch β -Blocker fest.

Möglicherweise beruht der zentrale Serotonin-Antagonismus der β -Blocker auch auf deren Fähigkeit, die Freisetzung von Serotonin in den synaptischen Spalt zu inhibieren (179).

9. INDIKATIONEN DER β -BLOCKER

Wie in der Einleitung erwähnt, wurden die β -Blocker ursprünglich bei der Behandlung der Koronaren Herzkrankheit und von Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Später entdeckte man ihre antihypertensive Wirkung. Dies sind auch heute noch die Hauptindikationen. Inzwischen sind weitere therapeutische Einsatzgebiete hinzugekommen (siehe Tab. 20).

Tab. 20: Indikationen für β -Rezeptorenblocker

Hauptindikationen	Nebenindikationen
- Hypertonie	- MIGRÄNE
- Koronare Herzkrankheit	- Essentieller Tremor
- tachykarde Herzrhythmusstörungen	- Angstsyndrom
	- Hyperthyreose

Durch einen Zufall entdeckte man den prophylaktischen Effekt der β -Blocker bei Migräne. 1966 beobachteten RABKIN et al. (177) bei einem Patienten, der β -Blocker zur Behandlung von Angina pectoris erhielt, eine Besserung einer gleichzeitig bestehenden Migräne. Der therapeutische Wert dieser Medikamente für die Migräne-Therapie wurde seither in vielen kontrollierten Studien untersucht. Dabei erwiesen sich einige von ihnen als äußerst wirksam in der Migräne-Prophylaxe.

10. NEBENWIRKUNGEN UND KONTRAINDIKATIONEN

Unter β -Blocker-Therapie kommt es selten zu extremen Nebenwirkungen (siehe Tab. 21), die einen Abbruch der Behandlung notwendig machen würden. Meist verschwinden etwaige Begleiterscheinungen in den ersten Tagen oder Wochen der Medikation.

Tab. 21: Mögliche Nebenwirkungen unter β -Blocker-Therapie

- | | |
|----------------------------|--|
| - Nausea und Erbrechen | - Schwindel |
| - Mattigkeit | - Kältegefühl und Kribbeln in den Extremitäten |
| - Müdigkeit | - Kopfschmerzen |
| - Magen-Darm-Beschwerden | - Halluzinationen |
| - Schlafstörungen | |
| - Depressive Verstimmungen | |
| selten: - Blutdruckabfall | |
| - Bradykardie | |

Die Kontraindikationen der β -Blocker ergeben sich zwanglos aus ihrem pharmakologischen Wirkungsmechanismus (siehe Tab. 22).

Tab. 22: Kontraindikationen der β -Blocker-Therapie

- Asthma bronchiale und andere obstruktive Lungenerkrankungen
- Herzmuskelinsuffizienz
- AV-Block II. und III. Grades
- Bradykardie
- Metabolische Azidose
- Schocksyndrom

11. β -BLOCKER FÜR DIE MIGRÄNE-PROPHYLAXE

Nach vorliegenden Publikationen (siehe Tab. 23) erwiesen sich folgende β -Blocker als wirksame Migräne-Prophylaktika:

Tab. 24

Propranolol	Metoprolol	Timolol
Atenolol	Nadolol	Pindolol

Nach OLESEN (166) können die nicht selten kontroversen Ergebnisse einige dieser Studien auf methodischen Fehlern beruhen, sowohl im Design, in der Durchführung als auch in der Auswertung. Eine erste große Schwierigkeit betrifft die Selektion der Patienten. Sind die Auswahlkriterien bewußt streng gehalten, erfüllen nicht genügend Probanden die Studienvoraussetzungen, setzt man sie zu großzügig an, ist die gültige Aussage der Studie gefährdet.

Nach OLESEN (166) sollen deshalb folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien immer eingehalten werden:

Tab. 25

E i n s c h l u ß k r i t e r i e n

- 1) Es soll immer nur ein Migräne-Kopfschmerztyp getestet werden. In nahezu allen Studien wurden bisher Patienten sowohl mit einer "classical" als auch mit einer "common migraine" aufgenommen. Da zwischen Spannungskopfschmerz und der "common migraine" fließende Übergänge bestehen und gerade letztere Kopfschmerzform als eigenständiger Migränetyp zunehmend umstritten ist,

Studien

Getestete Pharmaka	Tagesdosis (mg)	Art der Studie	n	Zeitplan der Behandlung						Ergebnis	Autoren
				I	II	III	IV	V	VI		
ACEBUTOLOL gegen Placebo	400 - 800	DBL	33	4	12	4	12	0	0	ACEB. n.s. besser als Placebo	NANDA et al. (160)
ALPRENOLOL gegen Placebo	400	DBL	28	k.A.	6	1	6	0	0	ALPR. n.s. besser als Placebo	EKBOH (69)
ATENOLOL gegen PROPRANOLOL gegen Placebo	100 160	DBL	28	k.A.	6	1	6	1	6	ATEN. und PROPR. s. und gleichermaßen besser als Placebo	STENSRUD und SJAASTAD (216)
METOPROLOL gegen PROPRANOLOL	200 160	DBL	33	4	8	4	8	0	0	METO. und PROPR. vergleich- bar gut wirksam (s. gegenüber "run in"-Periode)	KANGASNIEMI (118)
METOPROLOL gegen PROPRANOLOL gegen Methysergid	200 120 6 - 10	KLI	93	24	24	0	0	0	0	METO. schwächer wirksam als PROPR. und Methysergid	STEARDO et al. (213)
METOPROLOL gegen Placebo	200	DBL	62	4	8	0	0	0	0	METO. s. besser als Placebo	ANDERSSON (12)
PROPRANOLOL gegen Acetylsalicyl- säure	1,8 - 0,1 mg/kg/d 13,5 ± 1,2	DBL	12	4	12	2	12	0	0	PROPR. und Acetylsalicylsäure vergleichbar gut wirksam	BALDRATI et al. (25)

Getestete Pharmaka	Tagesdosis (mg)	Art der Studie	n	Zeitplan der Behandlung						Ergebnis	Autoren
				I	II	III	IV	V	VI		
PROPRANOLOL	160 - 320	KLI	787	0	1-2 Jahre (und länger)					Je länger die Dauer der PROPR.-Medikation, desto besser (s.) die Effektivität	ROSEN (185)
PROPRANOLOL gegen Placebo	80 - 160	DBL	100	2	4	0	24-48	0	4-8	PROPR. s. besser als Placebo	DIAMOND et al. (62)
PROPRANOLOL gegen Methysergid	120 3	DBL	36	k.A.	12	4	12	0	0	PROPR. senkte Attackenfrequenz deutlicher als Methysergid (al-lerdings n.s.)	BEHAN und REID (29)
PROPRANOLOL gegen Placebo	120	DBL	30	4	12	0	12	0	0	PROPR. s. besser als Placebo	BØRGESEN (35)
PROPRANOLOL gegen Fenoxetin	160 400	DBL	37	(4)	12	0	12	0	0	PROPR. und Fenoxetin vergleichbar gut wirksam	ANDERSSON und PETERSEN (11)
PROPRANOLOL gegen Clonidin	160 0,1	DBL	21	4	16	0	16	0	0	PROPR. und Clonidin vergleichbar gut wirksam	KASS und NESTVOLD (119)
PROPRANOLOL gegen Placebo	120	DBL	30	4	12	0	12	0	0	PROPR. s. besser als Placebo	BØRGESEN et al. (34)
PROPRANOLOL gegen Placebo	k.A.	DBL	29	4	6	0	6	0	0	PROPR. besser als Placebo (jedoch n.s.)	MALVEA et al. (144)

Getestete Pharmaka	Tagesdosis (mg)	Art der Studie	n	Zeitplan der Behandlung						Ergebnis	Autoren
				I	II	III	IV	V	VI		
PROPRANOLOL gegen Placebo	160	DBL	30	Pilot- studie 8-160	12	0	12	0	0	PROPR. s. besser als Placebo	WIDERØE und VIGANDER (245)
PROPRANOLOL gegen Placebo	80	DBL	19	k.A.	12	0	12	0	0	PROPR. s. besser als Placebo	WEBER und REINHUTH (237)
PROPRANOLOL gegen d-PROPRANOLOL	160	DBL	20	k.A.	4	1	4	1	4	PROPR. besser als d-PROPR. (jedoch n.s.); beide besser als Placebo	STENSRUD und SJAASTAD (215)
PROPRANOLOL gegen Placebo	80 - 120	DBL	18	k.A.	6-12	0	6-12	0	0	PROPR. n.s. besser als Placebo	HOLDORFF et al. (106)
PROPRANOLOL gegen Placebo	240	DBL	32	10	12	0	12	0	0	PROPR. s. besser als Placebo	FORSSMAN et al. (75)
PROPRANOLOL gegen Placebo	80 oder 160	DBL	62	k.A.	4-8	0	4-8	0	0	PROPR. s. besser als Placebo	DIAMOND und MEDINA (61)
PROPRANOLOL gegen TIMOLOL	160 20	DBL	18	4	12	0	12	0	12	TIM. und PROPR. s. besser als Placebo	STANDNES (211)

Getestete Pharmaka	Tagesdosis (mg)	Art der Studie	n	Zeitplan der Behandlung						Ergebnis	Autoren
				I	II	III	IV	V	VI		
TIMLOL gegen Placebo	20	DBL	13	4	6	0	6	0	0	TIM. s. besser als Placebo	BRIGGS und MILLAC (36)
TIMLOL gegen Placebo	10 oder 20	DBL	44	4	12	0	12	0	0	TIM. s. besser als Placebo	HAKKARAINEN und KANGASNIEMI (92)
NADLOL gegen Placebo	a: 80, 160 bzw. 240 b: 80 - 240	DBL	80 44	8 52	12 0	0 0	0 0	0 0	0	NAD. wirksam (s. ?) - gut brauch- bar für Langzeittherapie	RYAN et al. (188)
OXPRENLOL gegen Placebo	240	DBL	30	k.A.	8	1	8	0	0	OXPR. nicht besser als Placebo	EXBOM und ZETTERMAN (70)
PINDOL gegen Placebo	7,5 - 15	DBL	28	3	4	3	4	3	4	PIND. n.s. besser als Placebo; bei 3 Pat. jedoch bemerkenswerte Verbesserung unter PIND.	SJAASTAD und STENSRUD (206)
PINDOL gegen Placebo	7,5 - 15	DBL	26	4	4	0	0	0	0	PIND. nicht besser als Placebo	EXBOM und LUNDBERG (68)
PINDOL gegen Clonidin gegen Carbamazepin	10 0,225 600	OFF	153	4-80 PIND.	4-16 Carbam.	4-72 Clonid.	4-72 Clonid.			PIND. s. besser als Carbamazepin (bzw. Clonidin)	ANTHONY et al. (16)

Erfahrungsberichte

1) Prophylaxe

METOPROLOL	LJUNG (139)	Drei Patienten, die seit Jahrzehnten an Migräne litten, hatten nach täglicher Gabe von 100 - 150 mg METOPROLOL über einen mehrmonatigen Beobachtungszeitraum keine Migräne-Anfällen mehr.
PROPRANOLOL	WANG (232)	Sehr gute Ergebnisse wurden bei der Migräne-Behandlung mit PROPRANOLOL 3 x 10 mg/d in Kombination mit Clonidin 3 x 0,025 bis 0,05 mg/d erzielt. (Keine Angaben über Beobachtungszeitraum und Patientenzahl.)
	HARDÜRFER-BRUNE und KAISER (95)	44 Patienten wurden mit 80, 140 oder 240 mg/d PROPRANOLOL behandelt. Die initial erreichte völlige Beschwerdefreiheit hat auch (bis auf wenige Ausnahmen) in der Dauertherapie (ca. ein Jahr) angehalten.

2) Behandlung der akuten Attacke

PROPRANOLOL	TOKOLA und HOKKANEN (223)	PROPRANOLOL (Einmaldosis 40, 80 oder 120 mg) wurde an 30 Patienten in der Behandlung der akuten Migräne-Attacke getestet. Nach dem Beobachtungszeitraum von zwei Stunden waren sieben Patienten schmerzfrei und neun zeigten nur noch geringe Symptome. (Angaben zu den restlichen 14 Patienten fehlen.)
-------------	---------------------------------	--

Zeichenerklärung:

- DBL = Doppelblindstudie
- OFF = offene Studie
- KLI = klinische Studie

- n = Anzahl der Patienten, die die Studie beendeten
- k.A. = keine Angaben

- I = Beobachtungszeitraum (ohne Medikation), "run in"-Periode
 - II = erster Behandlungszeitraum
 - III = "wash out"-Periode
 - IV = zweiter Behandlungszeitraum
 - V = "wash out"-Periode
 - VI = dritter Behandlungszeitraum
- } alle Angaben
in Wochen

- n.s. = nicht signifikant
- s. = signifikant

sollten ausschließlich Patienten mit einer sog. "klassischen" Migräne geprüft werden. Die für eine solche Studie benötigte Patientenzahl steht aber wahrscheinlich nur speziellen Zentren zur Verfügung. Werden Patienten mit einer "common migraine" in die Studie aufgenommen, sollten folgende Auswahlkriterien zur Anwendung kommen:

- 2) rezidivierende idiopathische Kopfschmerzattacken begleitet von
- 3) Übelkeit und einem oder mehreren der folgenden Symptome:
- 4) einseitige Schmerzlokalisierung, pulsierende Schmerzqualität, Lärm- oder Lichtscheue.
- 5) Die häufig bei Migränikern interparoxysmal, also zwischen den Attacken auftretenden Kopfschmerzen sollten bei den Studienpatienten so selten wie möglich sein und unter anderem während eines einmonatigen Beobachtungszeitraumes vor Studienbeginn in einem Kopfschmerztagebuch aufgeführt werden.
- 6) Häufigkeit der Attacken: 2 - 6 im Monat
- 7) Dauer der Krankheit: mehr als 2 Jahre
- 8) Alter: großzügige Grenzen
- 9) Geschlecht: beide

A u s s c h l u ß k r i t e r i e n

- 1) Psychiatrische Begleiterkrankungen in schweren Fällen.
- 2) Gebrauch narkotischer Analgetika.
- 3) Teilnahme an mehr als einer vorangegangenen Studie.

Die Studie sollte doppel-blind und cross-over gegen Placebo angelegt sein. Ein zumindest dreimonatiger Behandlungszeitraum mit wash-out Perioden von vier Wochen vor

Studienbeginn und zwischen den verschiedenen getesteten Substanzen muß eingehalten werden. Der Proband muß sowohl während der Studie als auch in dem der Studie vorausgehenden Beobachtungszeitraum ein Kopfschmerztagebuch führen, in welchem er neben Intensität, Lokalisation, Dauer und Qualität der Schmerzen, Begleitsymptome, mögliche Nebenwirkungen und Medikamente, die zusätzlich gegen die Kopfschmerzen oder aus anderen Gründen genommen werden, protokolliert.

Die Signifikanz der statistischen Auswertung muß bei $p \leq 0,05$ liegen.

Setzt man bei der Beurteilung der Studienergebnisse (siehe Tab. 23) die genannten Kriterien an, wird deutlich, daß ein Teil der Resultate einer erneuten Überprüfung bedarf. Inwieweit die in Tabelle 23 aufgeführten β -Blocker wirklich die einzig wirksamen sind oder ob nicht noch weitere β -Blocker hinzukommen müssen, sollte durch einheitlich angelegte und durchgeführte (Multicenter- ?) Studien endgültig belegt werden.

Zu dem Bericht von TOKOLA und HOKKANEN (223) (siehe Tab. 23) über die Behandlung der akuten Migräne-Attacke mit Propranolol muß kritischerweise angefügt werden, daß ein Placebo-Effekt nicht auszuschließen ist, der bei der Migräne auf 30 % geschätzt wird (160, 179). Weitere Schwächen: Auswahl von Patienten sowohl mit "common" als auch mit "classical migraine", keine Überprüfung gegen Placebo, Verwendung unterschiedlich hoher Dosierungen, fehlende Angaben zu welchem Zeitpunkt der Attacke der β -Blocker verabreicht wurde.

Im übrigen scheint es aus pharmakokinetischen Gründen wenig sinnvoll, β -Blocker zur Coupierung der akuten Attacke einzusetzen. So hat Propranolol eine Halbwertszeit von

4 - 6 Stunden (Dauer der Resorption und hepatischer "first pass"). Geht man davon aus, daß zur effektiven Therapie ein ausreichender Plasma-Propranolol-Spiegel erforderlich ist, erscheint ein nachweisbarer therapeutischer Effekt nach einem Zeitraum von 2 Stunden (wie in obiger Untersuchung) wenig verständlich.

12. VERGLEICH DER β -BLOCKER FÜR DIE MIGRÄNE-PROPHYLAXE

Trotz der genannten Vorbehalte sollen im folgenden die in der Migräne-Prophylaxe als wirksam eingeschätzten β -Blocker bezüglich einiger wichtiger pharmakologischer Eigenschaften untereinander verglichen werden.

12.1. Intrinsic sympathicomimetic activity

Tab. 26

β -Blocker	ISA
Propranolol	-
Metoprolol	-
Timolol	-
Pindolol	+++
Nadolol	-
Atenolol	-

(238)

Bis auf Pindolol haben alle Migräne-wirksamen β -Blocker keine partielle agonistische Aktivität. Andere β -Blocker mit ISA, wie Alprenolol und Oxprenolol, erwiesen sich als nicht effektiv in der Migräne-Therapie (siehe Tab. 23). Der getestete Zeitraum umfaßte jeweils 6 bzw. 8 Wochen. Das Ergebnis der Acebutolol-Studie (160) zeigte nach 12-wöchiger Dauer ebenfalls keinen statistisch signifikanten Erfolg, allerdings wurde es von den Patienten gegenüber Placebo deutlich bevorzugt. Die Pindolol-Studien von SJAASTAD und STENSRUD (206) sowie EKBOM und LUNDBERG (68) dauerten jeweils nur 4 Wochen, wobei dieser β -Blocker nicht besser als Placebo war.

Eine offene Studie von ANTHONY (16) hingegen lief über 80 Wochen und belegte, daß Pindolol signifikant besser ist, als Carbamazepin bzw. Clonidin, wobei es sich bei den beiden letztgenannten Pharmaka sicherlich nicht um die Vergleichsmedikation erster Wahl handelt. Ob Pindolol daher bei Migräne umso effektiver ist, je größer der Medikationszeitraum ist, muß zwar diskutiert werden, in diesem Fall aber offen bleiben. Ob insgesamt eine längere Behandlungsdauer entscheidend die Effektivität der β -Blocker mit ISA steigert, müßte in einer vergleichenden Langzeitstudie geprüft werden.

12.2. Kardioselektivität

Tab. 27

β -Blocker	kardioselektiv
Propranolol	-
Metoprolol	+
Timolol	-
Pindolol	-
Nadolol	-
Atenolol	+

(238)

Da sich in Untersuchungen sowohl kardioselektive als auch nicht selektive β -Blocker als potente Migräne-Prophylaktika erwiesen haben, ist es unwahrscheinlich, daß ihre Wirkung allein dadurch bedingt ist.

12.3. Membran-stabilisierender Effekt

Tab. 28

β -Blocker	MSE
Propranolol	+
Metoprolol	+
Timolol	-
Pindolol	-
Nadolol	-
Atenolol	-
(238)	

Der MSE kommt erst bei Dosierungen, die weit über dem therapeutischen Bereich liegen, zum Tragen. Vermutlich hat daher diese Eigenschaft bezüglich der Migräne-Wirkung der β -Blocker keine Relevanz.

12.4. Lipophilie, Blut-Hirn-Schranke (BHS) und zentrale Wirkung

Tab. 29

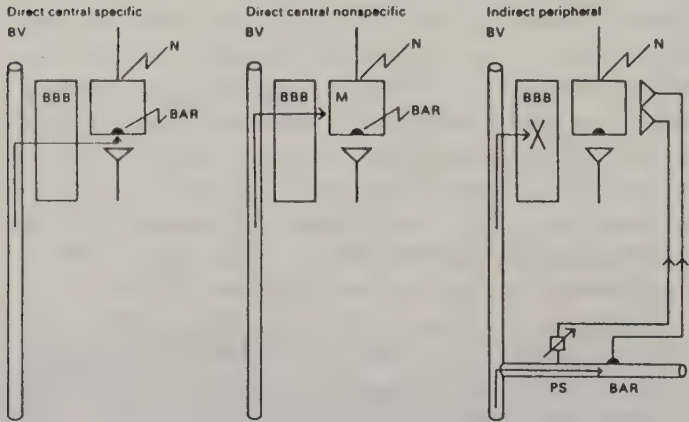
β -Blocker	lipophil:1 hydrophil:h	Durchlässigkeit der BHS
Propranolol	11	+
Metoprolol	1	+
Timolol	1	+
Pindolol	1	+
Nadolol	h	(+)
Atenolol	h	(+)
(54, 80, 222, 238, 253)		

Wie die Kardioselektivität oder der MSE hat auch die Lipidlöslichkeit der β -Blocker keine Beziehung zu ihrer Migränaprophylaktischen Wirkung (238). Lipophile β -Blocker penetrieren allerdings wesentlich leichter durch die BHS (siehe Punkt 9.2.). Die zentrale Wirkung der β -Blocker, die sich sowohl in den Nebenwirkungen dieser Medikamente äußern kann (Schlafstörungen, Müdigkeit, Depressionen), als auch therapeutisch genutzt wird (z.B. bei der Behandlung des essentiellen Tremors (112, 129, 130, 224) und zur Anxiolyse (65)), sind vermutlich durch drei verschiedene Wirkungsmechanismen bedingt (122) (siehe Abb. 17):

1. β -Blocker, die in das ZNS gelangen, verändern die neuronale Aktivität, indem sie, mittels direkter Blockade der β -Rezeptoren, den durch β -adrenerge Mechanismen gesteuerten Erregungsfluß unterbrechen. Sie können daher die, in der Migräne erhöhte, sympathische Aktivität verringern.
2. Durch ihren Effekt auf die neuronale Membran können β -Blocker auch unmittelbar, d.h. ohne direkte Wirkung auf die adrenergen Rezeptoren, zentral die neuronale Aktivität hemmen.
3. Möglicherweise beruhen die "zentralen" Wirkungen der β -Blocker auch auf pharmakologischen Effekten, die sich in der Peripherie entfalten. So können die Informationen der durch β -Blocker verursachten Veränderungen der peripheren Aktivität über neuronale und/oder humorale Kanäle in das ZNS geleitet werden und dadurch gleichsam "zentral" wirken.

Dies könnte eine Erklärung dafür sein, daß auch β -Blocker, die die BHS nur schwer überwinden, indirekt zentrale Effekte haben.

Abb. 17: Drei mögliche Mechanismen der zentralen Wirkung von β -Blockern



N: Neuron
BV: Blutgefäß
PS: peripherer "Sensor"
autonomischer Aktiv.

BAR: periphere oder zentrale β -adrenerge
Rezeptoren
BBB: Blut-Hirn-Schranke
M: Neuron-Membran

(122)

13. MÖGLICHE WIRKUNGSWEISE DER β -BLOCKER IN DER MIGRÄNE-PROPHYLAXE

13.1. β -Rezeptoren unabhängige Mechanismen

Da sich verschiedene β -Blocker mit recht unterschiedlichen pharmakologischen Profilen als effektiv in der Migräne-Prophylaxe erwiesen haben, beruht ihre Wirksamkeit wahrscheinlich nicht auf einem einzigen Mechanismus allein, sondern vielmehr auf dem Zusammenspiel mehrerer Wirkungsweisen.

Tab. 30: Hypothetische Wirkungsmechanismen der β -Blocker in der Migräne-Prophylaxe

β -Rezeptoren unabhängig:

- 1) Depression serotonerger Neurone durch Hemmung der Aktivität adrenerger Neurone
- 2) mögliche Hemmung der Serotonin-Freisetzung in den synaptischen Spalt
- 3) mögliche Hemmung des Serotonin re-uptake in die Prä-synaptische Nervenendigung
- 4) Hemmung der Serotonin-Rezeptoren (zentral und peripher)
- 5) Hemmung des Abbaus von Serotonin zu Melatonin
- 6) Hemmung der Thrombocyten-Aggregation

Ein wesentlicher Punkt scheint vor allem ihr Einfluß auf die zentralen serotonergen Neurone zu sein (179) (siehe Abb. 18).

zu 1) Bestimmte pharmakologische Substanzen können sowohl die Entladungsfrequenz serotonerger Neurone des Hirnstammes hemmen, als auch zu einer zentralen adrenergen Blockade führen (120). Dies spricht dafür, daß es zwischen adrenergen und serotonergen Schaltkreisen eine Wechselwirkung

gibt. Für Propranolol konnte allerdings an serotonergen Neuronen nach direkter Applikation keine Wirkung festgestellt werden (81), doch ist es möglich, daß sie indirekt über die Beeinflussung des zentralen adrenergen Systems sekundär auf die serotonergen Neurone wirken.

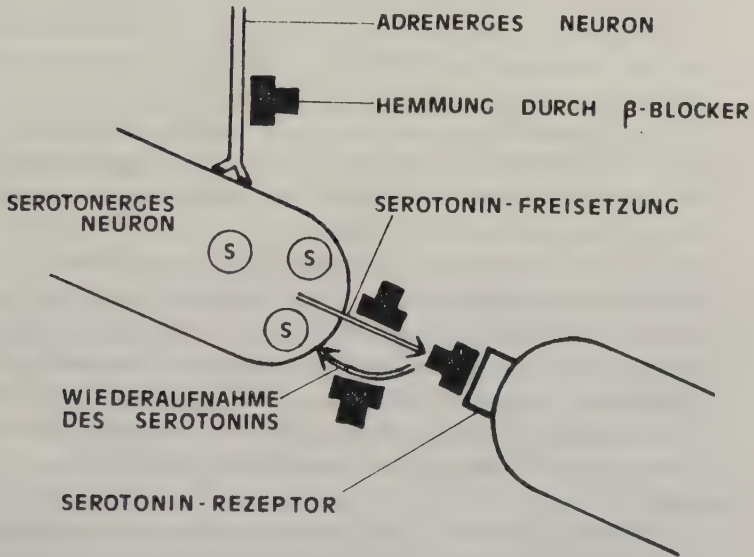
Aber auch direktes Eingreifen der β -Blocker an der serotonergen Synapse ist denkbar:

zu 2) Diskutiert wird für Propranolol die Inhibition der Serotonin-Freisetzung in den synaptischen Spalt (179). RASKIN und APPENZELLER schlagen den Thrombocyt als Modell der präsynaptischen Nervenendigung vor (siehe Punkt 8.2.1.). Dem entspricht, daß Propranolol die thrombocytäre "release-reaction" zu Beginn der Migräne-Attacke hemmt.

zu 3) β -Blocker können den aktiven Serotonin uptake in Thrombocyten inhibieren (siehe Punkt 8.2.1.). Ob ein ähnlicher Mechanismus auch für die präsynaptische Nervenendigung gilt, ist bisher noch fraglich (179). Wählt man den Thrombocyt als Modell der präsynaptischen Nervenendigung und geht man davon aus, daß zentral ähnliche Konzentrationsschwankungen des Serotonins während der Migräne-Attacke auftreten können, wie peripher (mit kurzfristiger Erhöhung des Plasma-Serotonin-Spiegels und konsekutiven Abfall des thrombocytären Serotonins), könnten dementsprechend β -Blocker - hypothetisch - durch den hemmenden Effekt auf den re-uptake, größere intrasynaptische Konzentrationsschwankungen des Serotonins verhindern.

zu 4) Unter Punkt 8.2.2. wurde beschrieben, daß β -Blocker als Antagonisten zentraler (sowie peripherer) 5-HT-Rezeptoren identifiziert wurden. Durch die Blockade dieser Rezeptoren könnten β -Blocker den Einfluß der Schwankungen des intrasynaptischen 5-HT-Spiegels (siehe obige Hypothese) auf die postsynaptischen Neurone inhibieren.

Abb. 18: Hypothetische Wirkungsweise der β -Blocker am serotonergen Neuron



Geht man davon aus, daß während eines Migräne-Anfalls die Serotonin-Konzentration starken Schwankungen unterworfen ist (siehe Punkt 5.2.), müßte dadurch die Kontrollfunktion der serotonergen Neurone (laut RASKIN und APPENZELLER (179)) wesentlich beeinflusst werden. Der Wirkungsmechanismus der β -Blocker wäre allgemein dann dadurch zu definieren, daß diese Schwankungen des 5-HT-Spiegels verhindert bzw. die intrasynaptische Serotonin-Konzentration stabilisiert wird.

Der therapeutische Effekt von Substanzen, wie Cyproheptadin und Mutterkornalkaloiden, die zentral im wesentlichen in einem Serotonin-Agonismus bestehen (siehe Punkt 5.2.), läßt sich zwanglos mit den im vorherigen genannten Vorstellungen vereinbaren.

zu 5) Die Rolle der extracerebral lokalisierten Epiphyse soll im Zusammenhang ' β -Blocker und Serotonin' nicht unerwähnt bleiben. Durch den zirkadianen Hell-Dunkel-Rhythmus und die Beleuchtungsverhältnisse der Umwelt unterliegt die epiphysäre Serotonin-Konzentration starken Schwankungen. Unter Umständen besteht hier eine Beziehung zur Pathoätiologie der Migräne (179). Propranolol kann im Corpus pineale den Abbau des Serotonins zu Melatonin (neben 5-HIAA ein weiterer 5-HT-Metabolit) vollständig hemmen (248) und damit den Serotonin-Spiegel der Epiphyse erhöhen. Inwieweit dieser Mechanismus mit der Migräne-Wirksamkeit der β -Blocker korreliert, ist fraglich (179), bietet allerdings interessante Ansatzpunkte in der Diskussion über das häufige Auftreten von Migräne-Attacken während der Nacht.

zu 6) Auf die Membran der Thrombocyten haben β -Blocker einen stabilisierenden Effekt (siehe Punkt 8.2.1.). Sie verhindern damit deren Aggregation, bzw. die erhöhte Aggregationsbereitschaft der Blutplättchen im Rahmen einer Migräne-Attacke. Die thrombocytäre Serotonin-Freisetzung kann so gehemmt werden. Es erfolgt also keine Degranulation der Plättchen, wie der elektronenmikroskopische Dünnschnitt von mit β -Blockern behandelten Thrombocyten zeigt (siehe Abb. 15).

13.2. β -Rezeptoren abhängige Mechanismen

Tab. 31: Hypothetische Wirkungsmechanismen der β -Blocker
in der Migräne-Prophylaxe

β -Rezeptoren abhängig:

- 1) Verringerung der sympathischen Aktivität durch direkte β -Rezeptoren-Blockade
- 2) Vasokonstriktion ?
- 3) Senkung des cAMP, der FFS und Katecholamine

zu 1) Die Studie von STENSRUD und SJAASTAD (215) bewies, daß auch das optische Isomer d-Propранolol, welches klinisch nahezu keine β -blockierende Eigenschaft hat, signifikant besser als Placebo in der Migräne-Prophylaxe wirkt. Der β -Rezeptoren-Antagonismus der β -Blocker ist daher wahrscheinlich nur bedingt an der Migräne-Wirksamkeit beteiligt (179). Jedoch könnten sie durch direkte Blockade der β -Rezeptoren die während Migräne-Attacken gesteigerte sympathische Aktivität verringern (siehe Punkt 8.1.5. und 8.1.8.).

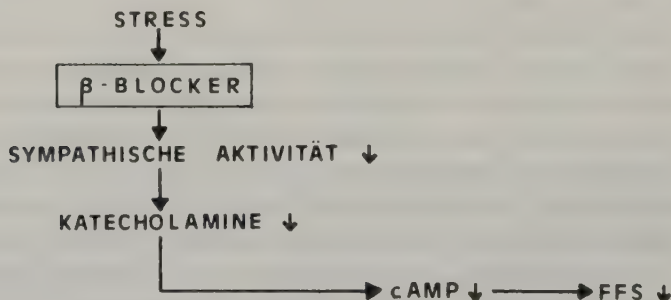
zu 2) Durch Blockade peripherer wie zentraler β -Rezeptoren an Gefäßen führen die β -Blocker vermutlich zu einer Vasokonstriktion (siehe Punkt 8.1.4.). Damit könnten sie hypothetisch der, in der Pathophysiologie der Migräne diskutierten, Gefäßdilatation entgegenwirken.

Allerdings müßten sie dann die durch Vasokonstriktion bedingte Auraphase der Migräne verschlimmern, wofür es jedoch, soweit bekannt, keine Hinweise gibt. Setzt man diesen Mechanismus als korrekt voraus, müßten β -Blocker in der Coupierung der akuten Attacke effektiv sein. Bisher liegt nur der Erfahrungsbericht von TOKOLA und HOKKANEN (223) vor, deren Behandlungserfolge mit Propranolol für

die akute Attacke aus methodischen Gründen mit Vorbehalt gewertet werden müssen.

zu 3) Weitere Teilwirkungen der β -Blocker sind die Senkung des cAMP, der FFS und teilweise der Katecholamine im Plasma, die sich letztlich auf die β -Rezeptoren-Hemmung, bzw. Senkung des Sympathikotonus zurückführen lassen (siehe Abb. 19). Wie erwähnt sind die Plasmaspiegel der genannten Substanzen während Migräne-Attacken erhöht.

Abb. 19



So verführerisch die genannten Hypothesen auch sein mögen, muß man kritisch anmerken, daß sie sich konzeptionell auf eine Fülle von Einzelbeobachtungen und Untersuchungen stützen, letztlich aber gezielt in zukünftigen Forschungsprojekten untermauert werden müssen. Davon unberührt bleibt die, in vielen Studien nachgewiesene Effektivität einzelner β -Blocker in der Prophylaxe der Migräne.

14. MEDIKATION

Die Dosierung der β -Blocker ist generell von ihrer HWZ und dem unterschiedlich stark ausgeprägten Metabolismus abhängig.

Lipophile Substanzen, die eine kurze HWZ haben, müssen mehrmals täglich verabreicht werden, um einen konstanten Plasmaspiegel zu erreichen. Der Vorteil der langen HWZ hydrophiler β -Blocker liegt darin, daß nur eine einmal tägliche Einnahme nötig ist. Lipophile β -Blocker werden beim hepatischen "first pass" interindividuell unterschiedlich stark metabolisiert (28, 80), wodurch der Plasmaspiegel der jeweiligen Substanz in der systemischen Zirkulation stark schwankt (46, 80) und damit die erheblichen Unterschiede der gemessenen Plasmakonzentrationen interindividuell erklärt. So ergab sich für die gleiche Dosis oral verabreichten Propranolols Werte, die interindividuell um das 20-fache voneinander abwichen (80, 199), während beim hydrophilen Atenolol nur Schwankungen um den Faktor 4 nachweisbar waren (80). Eine weitere Unsicherheit bei der Festsetzung der notwendigen Dosis bilden die sehr unterschiedlich pharmakologisch wirksamen Metaboliten der einzelnen Substanzen, über deren Konzentration und Eigenschaften man bisher noch wenig weiß (80, 195).

Es empfiehlt sich daher, mit einer niedrigen Dosierung zu beginnen, die in wöchentlichen Abständen soweit gesteigert wird, bis der gewünschte Therapie-Erfolg eintritt.

Tab. 32: In Studien als Migräne-wirksam erwiesene Dosierung der β -Blocker

β -Blocker	Gesamtdosis	übliche Verteilung
Propranolol	80 - 240 mg/d	2 - 3 x
Metoprolol	200 - 300 mg/d	2 x
Timolol	10 - 20 mg/d	1 x
Pindolol	10 - 15 mg/d	2 - 3 x
Nadolol	80 - 240 mg/d	1 x
Atenolol	50 - 100 mg/d	1 x

Nach Absetzen einer β -Blocker-Therapie ist das gelegentliche Auftreten eines "Entzugssyndroms" bekannt (179), mit Symptomen wie Nervosität, Tachykardie, Kopfschmerzen und ventrikulären Arrhythmien (200). Bei Angina pectoris Patienten sind nach abrupter Beendigung der β -Blocker-Behandlung Myokardinfarkt und Todesfälle beobachtet worden (5).

Bei Migränikern sollen diese Entzugssyndrome allerdings äußerst selten sein (179). Es empfiehlt sich trotzdem aus Vorsichtsgründen eine langsame Reduktion der Dosis während der letzten zwei bis drei Wochen der β -Blocker-Therapie.

15. LITERATUR

1. Ad Hoc Committee on Classification of Headache: Classification of Headache. J.A.M.A. (1962);179:717-18
2. AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. Am. J. Physiol. (1948);153:586-600
3. AHLQUIST, R.P.: Present state of alpha and beta adrenergic drugs III. Beta blocking agents. Am. Heart J. (1977),Vol.93;1:117-20
4. ALABASTER, V.A., BAKHLE, Y.S.: The release of biologically active substances from isolated lungs by 5-Hydroxytryptamine and tryptamine. Br. J. Pharmacol. (1970);40:582-83
5. ALDERMAN, E.L., COLTART, D.J., WETTACH, G.E., HARRISON, D.C.: Coronary artery syndromes after sudden propranolol withdrawal. Ann. Int. Med. (1974); 81:625-27
6. ALEXANDER, R.W., DAVIS, J.N., LEFKOWITZ, R.J.: Direct identification and characterisation of β -adrenergic receptors in rat brain. Nature (1975); 258:437
7. ALVAREZ, W.C.: Was there sick headache in 3000 B.C.? Gastroenterology (1945);5:524
8. AMER, M.S.: Mechanism of action of β -blockers in hypertension. Biochem. Pharmac. (1977);26:171-75
9. AMERY, W.K.: Brain hypoxia: the turning-point in the genesis of the migraine attack? Cephalalgia (1982); Vol.2:83-109
10. ANAVEKAR, S.N., LOUIS, W.T., MORGAN, T.O., DOYLE, A.E., JOHNSTON, C.I. Clin. exp. Pharmac. Physiol. (1975);2:203
11. ANDERSSON, P.G., PETERSEN, E.N.: Propranolol and femoxetine, a 5-HT-uptake inhibitor, in migraine prophylaxis. Acta neurol. scandinav. (1981);64: 280-88
12. ANDERSSON, P.G.: Metoprolol in migraine. 1st International Headache Congress, Munich, 14.-16.9.1983.

13. ANTHONY, M., HINTERBERGER, H. LANCE, J.W.: Plasma serotonin in migraine and stress. Arch. Neurol. (1967);16:544-52
14. ANTHONY, M., HINTERBERGER, H., LANCE, J.W.: The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome. Res. clin. Stud. Headache (1969);Vol.2: 29-59
15. ANTHONY, M., LANCE, J.W.: Histamine and serotonin in cluster headache. Arch. Neurol. (1971);25:225-31
16. ANTHONY, M., LANCE, J.W., SOMERVILLE, B.: A comparative trial of prindolol, clonidine and carbamazepine in the interval therapy of migraine. Med. J. Aust. (1972);1:1343-46
17. ANTHONY, M.: Plasma free fatty acid changes in migraine. Proc. Aust. Ass. Neurol. (1973);10:87-9
18. ANTHONY, M., LANCE, J.W.: The role of serotonin. In: PEARCE, J. (ed.): Modern topics in migraine. Heinemann, London (1975)
19. ANTHONY, M.: Plasma free fatty acids and prostaglandin E₁ in migraine and stress. Headache (1976);16:58-63
20. ANTHONY, M.: Role of individual free fatty acids in migraine. Res. clin. Stud. Headache (1978);Vol.6: 110-16
21. ANTHONY, M., EARL, J.W., HINTERBERGER, H.: Dopamine- β -hydroxylase (DBH), cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and plasma free fatty acids in migraine (abstract). The Migraine Trust 2nd International Symposium, London (1978)
22. ANTHONY, M.: Individual free fatty acids and migraine. Clin. exp. Neurol. (1978);Vol.15:190-96
23. ANTHONY, M.: Biochemical indices of sympathetic activity in migraine. Cephalagia(1981);Vol.1:83-9
24. ANTHONY, M.: Serotonin and cyclic nucleotides in migraine. Adv. Neurol. (1982);Vol.33:45-9
25. BALDRATI, A., CORTELLI, P., PROCACCIANTI, G., GAMBERINI, G., D'ALESSANDRO, R., BARUZZI, A., SACQUEGNA, T.: Propranolol and acetylsalicylic acid in migraine prophylaxis. Acta. Neurol. Scand. (1983);67:181-86

26. BARCHAS, J.D., AKIL, H., ELLIOTT, G.R., HOLMAN, R.B., WATSON, S.J.: Behavioral Neurochemistry: Neuroregulators and behavioral states. *Science* (1978);Vol.200: 964-72
27. BASSER, L.S.: The relation of migraine and epilepsy. *Brain* (1969);92:285-300
28. BECKMANN, H., KASPAR, S.: Serotonin-Vorstufen als Antidepressiva: Eine Übersicht. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* (1983);51:176-82
29. BEHAN, P.O., REID, M.: Propranolol in the treatment of migraine. *Practitioner* (1980);Vol.224:201-4
30. BLAU, J.N.: A plain man's guide to the management of migraine. *Br. Med. J.* (1982);Vol. 284:1095-97
31. BOLTE, H.-D. (ed.): Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern. Vorwort. Springer-Verlag, Berlin (1979)
32. BOLTE, H.-D.: Koronare Herzkrankheit. In: BOLTE, H.-D.: Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern. Springer-Verlag, Berlin (1979):19-33
33. BOLTE, H.-D.: Betarezeptorenblocker. *Internist* (1982); 23:616-23
34. BØRGESSEN, S.E., NIELSEN, J.L., MØLLER, C.E.: Prophylactic treatment of migraine with propranolol. *Acta Neurol. Scand.* (1974);50:651-56
35. BØRGESSEN, S.E.: Treatment of migraine with propranolol. *Postgrad. Med. J.* (1976);52:163-65
36. BRIGGS, R.S., MILLAC, P.A.: Timolol in migraine prophylaxis. *Headache* (1979);19:379-81
37. BRUYN, G.W.: Endocrinological factors in migraine. In: SAXENA, P.R. (ed.): Migraine and related headaches. Erasmus University, Rotterdam (1975):81-8
38. BRUYN, G.W.: The biochemical basis of migraine. *Clin. Neuropharmacol.* (1976);Vol.1, 185-213
39. BRUYN, G.W.: The biochemistry of migraine. *Headache* (1980);20:235-46
40. BRUYN, G.W.: Cerebral cortex and migraine. *Adv. Neurol.* (1982);Vol.33:151-69

41. BÜHLER, F.R., LARAGH, J.H., VAUGHAN, E.D., BRUNNER, H.R., GAVRAS, H., BEAR, L.: Antihypertensive action of propranolol. *Am. J. Cardiol.* (1973); Vol. 32: 511-22
42. BURSTEIN, Y., BERNIS, L., HELDENBERG, D., KAHN, Y., WERBIN, B.Z., TAMIR, I.: Increase in platelet activity following a rise in plasma free fatty acids. *Am. J. Hematol.* (1978); 4: 17-22
43. CAPILDEO, R., ROSE, F.C.: Towards a new classification of migraine. In: ROSE, F.C.: *Advances in migraine research and therapy* (1982), Raven Press, New York
44. CARLSON, L.A., EKELEND, L.G., ORÖ, L.: Metabolic and cardiovascular effects of serotonin. *Life Sci.* (1967); 6: 261-71
45. CARLSON, L.A., EKELEND, L.G., ORÖ, L.: Clinical and metabolic effects of different doses of prostaglandin E₁ in man. *Acta Med. Scand.* (1968); 183: 423-30
46. CONOLLY, M.E., KERSTING, F., DOLLERY, C.T.: The clinical pharmacology of beta-adrenoreceptor-blocking drugs. *Prog. Cardiovasc. Dis.* (1976); 19: 203-34
47. CONOLLY, M.E., GREENACRE, J.K.: The beta-adrenoceptor of the human lymphocyte and human lung parenchyma. *Br. J. Pharmacol.* (1977); 59: 17
48. CONWAY, J., AMERY, A.: In: DAVIS, D.S., REID, J.L. (ed.): *Central action of drugs in blood pressure.* University Park Press, Baltimore (1975)
49. COOPER, J.R., BLOOM, F.E., ROTH, R.H.: *The biochemical basis of neuropharmacology.* Oxford University Press, New York (1978): 294-304
50. COSTA, E., MEEK, J.: Regulation of the biosynthesis of catecholamines and serotonin in the CNS. *Annu. Rev. Pharmacol.* (1974); 14: 491-511
51. COUCH, J.R., HASSANEIN, R.S.: Platelet aggregability in migraine. *Neurology* (1977); 27: 843
52. CROOK, M.: Migraine: A biochemical headache? *Biochemical Soc. Trans.* (1981); Bd. 9: 351-7
53. CRUICKSHANK, J.M., NEIL-DWYER, G., CAMERON, M.M., McAINSH, J.: Beta blockers and the central nervous system (Abstr.). VIth Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Gothenburg (June 1979)

54. CRUICKSHANK, J.M.: The clinical importance of cardio-selectivity and lipophilicity in beta blockers. *Am. Heart J.* (1980);100:160-78
55. CURRAN, D.A., HINTERBERGER, H., LANCE, J.W.: Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain* (1965);88:997-1010
56. CURZON, G., HILTON, B.P.: The role of vasoactive amines. In: PEARCE, J. (ed.): *Modern Topics in Migraine*. (1975):85-95
57. DAMASIO, H., BECK, D.: Migraine, thrombocytopenia, and serotonin metabolism. *Lancet* (1978):240-42
58. DAVIS, J.N., LEFKOWITZ, R.J.: β -adrenergic receptor binding: synaptic localization in rat brain. *Brain Res.* (1976);113:214
59. DEANOVIC, Z., ISKRIC, S., DUPELJ, M.: Fluctuation of 5-hydroxy-idole compounds in the urine of migrainous patients. *Biomedicine* (1975);23:346-9
60. DESHMUKH, S.V., STIRLING MEYER, J.: Cyclic changes in platelet dynamics and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. *Headache* (1977);17:101
61. DIAMOND, S., MEDINA, J.L.: Double blind study of propranolol for migraine prophylaxis. *Headache* (1976):24-7
62. DIAMOND, S., KUDROW, L., STEVENS, J., SHAPIRO, D.B.: long-term study of propranolol in the treatment of migraine. *Headache* (1982);22:268-71
63. DOMINIAK, P., GROBECKER, H.: Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen im Plasma durch β -Rezeptorenblockade. In: ROSKAMM, H., HOLZGREVE, H.: *Die Beta-Rezeptorenblockade aus pathophysiologischer Sicht*. Schattauer Verlag, Stuttgart (1982)
64. DUNN, F.G., FRÖHLICH, E.D.: Pharmacokinetics, mechanisms of action, indications, and adverse effects of timolol maleate, a nonselective beta-adrenoreceptor blocking agent. *Pharmacotherapy* (1981);1:188-200
65. EASTON, J.D., SHERMAN, D.G.: Somatic anxiety attacks and propranolol. *Arch. Neurol.* (1976);Vol.33:689-91

66. EDVINSSON, L., OWMAN, C.: Pharmacological Characterization of adrenergic alpha and beta receptors mediating the vasomotor responses of cerebral arteries in vitro. *Circul. Res.* (1974);Vol.35:835-49
67. EDVINSSON, L., MACKENZIE, E.T.: Amine mechanisms in the cerebral circulation. *Pharmacol. Rev.* (1976);28: 275-348
68. EKBOM, K., LUNDBERG, P.O.: Clinical trial of LB-46, an adrenergic beta-receptor blocking agent in migraine prophylaxis. *Headache* (1972):15-7
69. EKBOM, K.: Alprenolol for migraine prophylaxis. *Headache* (1975):129-32
70. EKBOM, K., ZETTERMAN, M.: Oxprenolol in the treatment of migraine. *Acta Neurol. Scand.* (1977);56:181-84
71. ENGEL, G.: Identifizierung verschiedener Betarezeptoren-Untergruppen mittels Bindungsstudien an Lungengewebe von Meerschweinchen und Menschen. *Triangel* (1980);19:69-76
72. ERDMANN, E., KRAWIETZ, W.: Rezeptorstudien mit β -Rezeptorenblockern. In: BOLTE, H.-D., SCHREY, A. (ed.): *Beta-Rezeptorenblocker*. Springer-Verlag, Berlin (1981)
73. FANCHAMPS, A.: Pharmacodynamic principles of anti-migraine therapy. *Headache* (1975);15:79-90
74. FOG-MØLLER, F., GENEFEKE, I.K., BRYNDUM, B.: Changes in concentration of catecholamines in blood during spontaneous migraine attacks and reserpine-induced attacks. In: GREENE, R.: *Current concepts in migraine research*. Raven Press, New York (1978)
75. FORSSMAN, B., HENRIKSSON, K.-G., JOHANSSON, V., LINDVALL, L., LUNDIN, H.: Propranolol for migraine prophylaxis. *Headache* (1976);16:238-45
76. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Bibliographisches Institut, Mannheim (1980)
77. FRISHMAN, W.: Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part I. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Am. Heart J.* (1979); 97:663-70

78. FRISHMAN, W., SILVERMAN, R.: Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 3. Comparative clinical experience and new therapeutic applications. *Am. Heart J.* (1979);98:119-31
79. FRISHMAN, W., KOSTIS, J., STROM, J.: Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic drugs. Part 6. A comparison of pindolol and propranolol in treatment of patients with angina pectoris. The role of intrinsic sympathomimetic activity. *Am. Heart J.* (1979);98:526-35
80. FRISHMAN, W.: β -adrenoceptor antagonists: New drugs and new indications. *N. Engl. J. Med.* (1981);Vol.305, 9:500-6
81. GALLAGER, D.W., AGHAJANIAN, G.K.: Effect of anti-psychotic drugs on the firing of dorsal raphe cells. I. Role of adrenergic system. *Eur. J. Pharmacol.* (1976);39:341-55
82. GAWEL, M.J., BURKETT, M., ROSE, F.C., SANDLER, M., GLOVER, V., MONCADA, S.: Platelet function during migraine attacks (Abstract). 2nd International Migraine Symposium, London (1978)
83. GEISLER, L. (ed.): Expertengespräch: β -Rezeptoren-Blocker. pharm & medical inform. Verlags-GmbH, Frankfurt (1980)
84. GENEFEKE, K., DAALSGARD-NIELSEN, T., BRYND, B., FOG-MØLLER, F., JENSEN, J.A.P.: Concentration of serotonin in blood platelets: Effect of reserpine in migraineurs. *Headache* (1975);15:136-8
85. GILBERT, G.J.: An occurrence of complicated migraine during propranolol therapy. *Headache* (1982);22:81-3
86. GLOVER, V., SANDLER, M., GRANT, E., ROSE, F.C., ORTON, D., WILKINSON, M., STEVENS, D.: Transitory decrease in platelet mono-amine oxidase activity during migraine attacks. *Lancet* (1977);i:391
87. GOMERSALL, J.D., STUART, A.: Variations in migraine attacks with changes in weather conditions. *Int. J. Biometeorol.* (1973);17:285-99
88. GRANT, E.C.B., ALBUQUERQUE, M., STEINER, T.J., ROSE, F.C.: Oral contraceptives, smoking, and ergotamine in migraine. In: GREENE, R.: Current concepts in migraine research. Raven Press, New York (1978)

89. GREENE, R., DALTON, K.: The premenstrual syndrome. *Brit. Med. J.* (1953);1:1007-14
90. GREENGARD, P.: Cyclic nucleotides, protein phosphorylation, and neuronal function. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* (1975);5:585-602
91. GROBECKER, H., LEMMER, B., HELLENBRECHT, D., WIETHOLD, G.: Inhibition by antiarrhythmic and β -sympatholytic drugs of serotonin uptake by human platelets: experiments in vitro and in vivo. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (1973);5:145-50
92. HAKKARAINEN, H., KANGASNIEMI, P.: Timolol maleate in in the prophylactic treatment of classic and common migraine. *Proceedings of the Timolol Intercontinental Symposium, Stockholm (October 1979)*
93. HANINGTON, E., HORN, M., WILKINSON, M.: Further observations on the effect of tyramine. In: COCHRANE, A.L. (ed.): *Background to migraine, Third Migraine Symposium.* Heinemann, London (1970)
94. HANINGTON, E.: Migraine, a platelet hypothesis. *Biomedicine* (1979);30:65-6
95. HARDÖRFER-BRUNE, D., KAISER, K.: Propranolol in der Migränetherapie. *Med. Welt* (1977);Bd.28,47:1931-5
96. HARPER, A.M., MACKENZIE, E.: *J. Physiol.* (1977);271
97. HARPER, A.M., MACKENZIE, E.T., McCULLOCH, J., PICKARD, J.D.: Migraine and the blood-brain-barrier. *Lancet* (1977);1034-36
98. HARTMAN, B.K., ZIDE, D., UDENFRIEND, S.: The use of dopamine β -hydroxylase as a marker for the central noradrenergic nervous system in rat brain. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (1972);Vol.69,9:2722-26
99. HENRYK-GUTT, R., REES, W.L.: Psychological aspects of migraine. *J. Psychosom. Res.* (1973);17:141-53
100. HERBERG, L.J.: The hypothalamus and aminergic pathways in migraine. In: PEARCE, J. (ed.): *Modern topics in migraine.* (1975)
101. HEYCK, J.R.S.: Pathogenesis of migraine. *Res. Clin. Stud. Headache* (1974);2:1-28

102. HILTON, B.P., CUMINGS, J.N.: An assessment of platelet aggregation induced by 5-hydroxytryptamine. *J. clin. Path.* (1971);24:250
103. HILTON, B.P., CUMINGS, J.N.: 5-Hydroxytryptamine levels and platelet aggregation responses in subjects with acute migraine headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1972);505-9
104. HINTERBERGER, H., ANTHONY, H., VAGHOLKAR, M.K.: Platelet 5-hydroxytryptamine and adenine nucleotides, serum arginylesterase and plasma 11-hydroxycorticosteroids in migraine. *Clin. Sci.* (1968);34:271-6
105. HOCKADAY, J.M., WILLIAMSON, D.H., WHITTY, C.W.M.: Bloodglucose levels and fatty-acid metabolism in migraine related to fasting. *Lancet* (1971):1153-56
106. HOLDORFF, B., SINN, M., ROTH, G.: Propranolol in der Migräneprophylaxe. *Med. Klin.* (1977);72:1115-8
107. HOLMES, S.W.: The spontaneous release of prostaglandins into the cerebral ventricles of the dog and the effect of external factors on this release. *Br. J. Pharmacol.* (1970);38:653-8
108. HSU, C.Y., KNAPP, D.R., HALUSHKA, P.V.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1979);208:366-70
109. HSU, L.K.G., CRISP, A.H., KALUCY, R.S., KOVAL, J., CHEN, C.N., CARRUTHERS, M., ZILKHA, K.J.: Nocturnal plasma levels of catecholamines, tryptophan, glucose, and free fatty acids and the sleeping encephalographs of subjects experiencing early morning migraine. In: GREENE, R.: *Current concepts in migraine research.* Raven Press (1978)
110. INOUE, A., SHIO, H., SORIMACHI, M., KATOAKA, K.: Unsaturated fatty acids: platelet serotonin releasers in tissue extracts. *Experientia* (1970);26:308-9
111. IRVING, M.H., BRITTON, B.J., WOOD, W.G., PADGHAM, C., CARRUTHERS, M.: Effects of β -adrenergic blockade on plasma catecholamines in exercise. *Nature* (1974); Vol. 248:531-3
112. JEFFERSON, D., JENNER, P., MARSDEN, C.D.: β -adreno-receptor antagonists in essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1979);42:904-9

113. JELLINGER, K., RIEDERER, P.: Zentrale Neurotransmitter bei zerebraler Ischämie und Hirninfarkt. Fortschr. Neurol. Psychiat. (1983);51:91-123
114. JOHNSON, E.S.: A basis for migraine therapy - the autonomic theory reappraised. Postgrad. Med. J. (1978);54:231-42
115. JÜRGENSEN, H.J., DAALSGARD-NIELSEN, J., KJOLLER, E., GORMSEN, J.: Effect of long-term beta-blockade with alprenolol on platelet function and fibrinolytic activity in patients with coronary heart disease. Eur. J. Clin. Pharmacol. (1981);20:245-50
116. KALENDOWSKY, Z., AUSTIN, J.H.: Complicated migraine. Its association with increased platelet aggregability and abnormal platelet coagulation factors. Headache (1975);15:18
117. KANGASNIEMI, P., SONNINEN, V., RINNE, U.K.: Excretion of free and conjugated 5-HIAA and VMA in urine and concentration of 5-HIAA and HVA in CSF during migraine attacks and free intervals. Headache (1972);12:62-5
118. KANGASNIEMI, P.: Selective and non-selective beta-blockers in migraine. 1st International Headache Congress, Munich (September 1983)
119. KASS, B., NESTVOLD, K.: Propranolol (Inderal) and clonidine (Catapressan) in the prophylactic treatment of migraine. Acta Neurol. Scand. (1980);61:351-6
120. KELLER, H., BARTHOLINI, G., PLETSCHER, A.: Increase of 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol in rat brain by neuroleptic drugs. Eur. J. Pharmacol. (1973);23:183-6
121. KLEVANS, L.R., KOVACS, J.L., KELLY, R.: Central effect of beta adrenergic blocking agents on arterial blood pressure. J. Pharmacol. Exp. Ther. (1976); Vol.196,2:389-95
122. KOELLA, W.P.: Central effects of beta-adrenergic blocking agents: mode and mechanisms of action. In: KIELHOLZ, P. (ed.): A therapeutic approach to the psyche via the beta adrenergic system. Hans Huber Publishers, Basle (1978)

123. KREBS, R., AUMILLER, J.: Beta-Blocker: Leitlinien für die Praxis. MMW Medizin Verlag, München (1982)
124. KUDROW, L.: Biochemistry of migraine. In: Treatment of migraine. Spectrum Publications Inc. (1981)
125. LANCE, J.W., ANTHONY, M.: Some clinical aspects of migraine. A prospective survey of 500 patients. Arch. Neurol. (1966);15:356-61
126. LANCE, J.W.: What is migraine? In: CRITCHLEY, M., et al. (ed.): Advances in Neurology. Raven Press, New York (1982)
127. LANG, F.: Pathophysiologie, Pathobiochemie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1979)
128. LASHLEY, K.S.: Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. Arch. Neurol. Psychiatry (1941);46:331-9
129. LARSEN, T.A., TERÄVÄINEN, H.: Propranolol and essential tremor: Role of the membrane effect. Acta. Neurol. Scand. (1982);66:289-94
130. LARSEN, T.A., TERÄVÄINEN, H., CALNE, D.B.: Atenolol vs. propranolol in essential tremor - A controlled, quantitative study. Acta Neurol. Scand. (1982);66: 547-54
131. LEAO, A.A.P.: Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J. Neurophysiol. (1944);7:359-90
132. LEHTONEN, A.: Betablockade und Plasmalipide. In: ROSKAMM, H., HOLZGREVE, H. (ed.): Die Beta-Rezeptorenblockade aus pathophysiologischer Sicht. Schattauer Verlag, Stuttgart (1982)
133. LEMMER, B., WIETHOLD, G., HELLENBRECHT, D., BAK, I.J., GROBECKER, H.: Human blood platelets as cellular models for investigation of membrane active drugs. β -adrenergic blocking agents. Naunyn Schmiedberg's Archiv der Pharmakologie (1972);Nr.275:299-313
134. LEONHARDT, H.: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
135. LIMA, D.R.A., DAVY, C., REED, M., GREENACRE, J., DAVIES, R.J., TURNER, P.: Mode of action of timolol on lymphocyte cyclic AMP. Proceedings of the Timolol Intercontinental Symposium, Stockholm (October 1979)

136. LIMA, D.R.A., KILFEATHER, S., HEDGES, A., TURNER, P.: Comparison of four different β -adrenoceptor blocking drugs on lymphocyte isoprenaline-stimulated cyclic AMP production. *Br. J. Clin. Pharmac.* (1981); 11:555-9
137. LIN, M.T.: Effects of brain serotonin alterations on prostaglandin E_1 -induced bradycardia in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1979);208:232-5
138. LINGJAERDE, O.: Platelet uptake and storage of serotonin. In: ESSMAN, W.B. (ed.): *Serotonin in health and disease*. Spectrum, New York (1977);Vol.4
139. LJUNG, O.: Treatment of migraine with metoprolol. *New Engl. J. Med.* (1980);Vol.303,3
140. LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E., WEISS, L., HARPER, H.A.: *Physiologische Chemie*. Springer Verlag, Berlin (1979)
141. LYDTIN, H., LOHMÖLLER, R.: *Beta-Rezeptoren-Blocker*. Aesopus-Verlag (1977)
142. MACKENZIE, E.T., EDVINSSON, L.: Effects of serotonin on cerebral circulation and metabolism as related to cerebrovascular disease. In: BES, A., GERAUD, G. (ed.): *Cerebral circulation and neurotransmitter*. Excerpta Medica ICS 507, Amsterdam (1980)
143. MAEDA, T., SHIMIZU, N.: Projections ascendantes du locus coeruleus et d'autres neurones aminergiques pontiques au niveau du prosencephale du rat. *Brain Res.* (1972);36:19
144. Malvea, B., GWON, N., GRAHAM, J.R.: Propranolol prophylaxis of migraine. *Headache* (1973);12:163-7
145. MANDELL, A.J., KNAPP, S.: Regulation of serotonin biosynthesis in brain: role of the high affinity uptake of tryptophan into serotonergic neurons. *Fed. Proceed.* (1977);Vol.36,8:2142-8
146. MARKUSH, R.E., KARP, H.R., HEYMAN, A., O'FALLON, W.M.: Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurology* (1975);25:430-5
147. MATHEW, N.T., HRASTNIK, F., MEYER, J.S.: Regional cerebral blood flow in the diagnosis of vascular headache. *Headache* (1976);15:252-60

148. McLOUGHLIN, J.C., BUCHANAN, K.D., ARDILL, J.E.: Enteropancreatic hormones in migraine. *Ir. J. Med. Sci.* (1978);147:151-5
149. MEDINA, J.L., DIAMOND, S.: The role of diet in migraine. *Headache* (1978);18:31-4
150. MIDDLEMISS, D.N., BLAKEBOROUGH, L., LEATHER, S.R.: Direct evidence for an interaction of β -adrenergic blockers with the 5-HT-receptor. *Nature* (1977);Vol. 267:289-90
151. MILES, P.W.: Scintillating scotoma - clinical and anatomic significance of pattern, size, and movement. *J. Am. Med. Ass.* (1958);167,1810-3
152. MOFFETT, A., SWASH, M., SCOTT, D.F.: Effect of tyramine in migraine: A double-blind study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1972);35:496-9
153. MOFFETT, A.M., SWASH, M., SCOTT, D.F.: Effect of chocolate in migraine: A double-blind study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1974);37:445-8
154. MONCADA, S., VANE, J.R.: Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis. *Brit. Med. Bull.* (1978);34:129-35
155. MONCADA, S., AMEZCUA, J.L.: Prostacyclin, Thromboxane A_2 interactions in haemostasis and thrombosis. *Haemostasis* (1979);252-65
156. MOORE, R.Y., HALARIS, A.E., JONES, B.E.: Serotonin neurons of the midbrain raphe: ascending projections. *J. Comp. Neurol.* (1978);180:417-38
157. MOUILLE, P., SCHMITT, H., CHEYMOL, G., GAUTIER, E.: Cardiovascular and β -adrenergic blocking effects of timolol. *Eur. J. Pharmacol.* (1976);35:235-43
158. MÜCK-SELER, S., DEANOVIC, D., DUPEL, M.: Platelet serotonin (5-HT) and 5-HT releasing factor in plasma of migrainous patients. *Headache* (1979);19:14-7
159. MUELLER, H.S.: Beta adrenergic blockade during acute myocardial infarction: Effect on myocardial function and metabolism. In: BOLTE, H.-D., SCHREY, A.: *Beta-Rezeptorenblocker*. Springer Verlag, Berlin (1981)

160. NANDA, R.N., JOHNSON, R.H., GRAY, J., KEOGH, H.J., MELVILLE, I.D.: A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. *Headache* (1978);18:20-2
161. NATHAN, J., DVILANSKY, A., SAGE, J., KORCZYN, A.D.: Effects of propranolol and pindolol on platelet aggregation and serotonin release. *Life Sci.* (1977); 20:407
162. NATHANSON, J.A.: Cyclic nucleotides and nervous system function. *Physiol. Rev.* (1977);57:157-256
163. O'BRIEN, M.D.: Cerebral blood changes in migraine. *Headache* (1971);10:139-43
164. O'BRIEN, M.D.: The relationship between aura symptoms and cerebral blood flow changes in the prodrome of migraine. In: DALESSIO, D.J., DALSGAARD-NIELSEN, T., DIAMOND, S. (ed.): *Proc. Int. Headache Symp.*, Elsinore, Denmark. Sandoz, Basel (1971)
165. OLESEN, J.: Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache* (1978);18:268-71
166. OLESEN, J., KRABBE, A., Tfelt-Hansen, P.: Methodological aspects of prophylactic drug trials in migraine. *Cephalalgia* (1981);Vol.1:127-41
167. OLESEN, J., LARSEN, B., LAURITZEN, M.: Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classical migraine. *Ann. Neurol.* (1981);9:344-52
168. OLESEN, J., LAURITZEN, M., HENRIKSEN, L., LARSEN, B.: Spreading cerebral oligemia in classical - and normal cerebral blood flow in common migraine. *Headache* (1982);22:242-8
169. OSTERMAN, P.O., LUNDBERG, P.O., LÖVSTRAND, K.G., MUHR, C.: Headache periodicities and migraine and weather. In: ROSE, F.C., ZILKHA, K.J. (ed.): *Progress in migraine research 1*. Pitman Press, Bath (1981)
170. PALM, D.: Adrenerge β -Rezeptoren und β -Rezeptorenblocker. In: HIERHOLZER, K., RIETBROCK, N. (ed.): *Berliner Seminar Perimed*, Erlangen (1977)
171. PALM, D.: In: HIERHOLZER, K., RIETBROCK, N. (ed.): *Physiologische und pharmakologische Grundlagen der Therapie*. Verlag Dr. med. D. Stauch, Erlangen (1977)

172. PEARCE, J.: Insulin-induced hypoglycemia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1971);34:154-6
173. PEATFIELD, R.C., GRIMMER, A.J., LEATHARD, H.L., ROSE, F.C.: Clinical and experimental studies of a prostaglandin inhibitor in migraine. In: ROSE, F.C. (ed.): *Advances in migraine research and therapy*. Raven Press, New York (1982)
174. PETTOLA, P.: Release of serotonin during bradykinin infusion. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* (1969);107: 81-4
175. PICKARD, J.D., MACKENZIE, E.T., HARPER, A.M.: Serotonin and prostaglandins: Intracranial and extracranial effects with reference to migraine. In: GREENE, R. (ed.): *Current concepts in migraine research*. Raven Press, New York (1978)
176. PRICHARD, B.N.C., GILLAM, M.P.S.: Use of propranolol (inalderal) in the treatment of hypertension. *Br. Med. J.* (1964);2:725
177. RABKIN, R., STABLES, D.P., LEVIN, N.W., SUZMAN, M.: The prophylactic value of propranolol in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* (1966);18:370-83
178. RAHN, K.H.: Beta-Rezeptorenblocker als Antihypertensiva. *Deutsches Ärzteblatt* (1983);14:41-6
179. RASKIN, N.H., APPENZELLER, O.: *Kopfschmerz*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1982)
180. REGOLI, D., BARABE, J.: Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol. Rev.* (1980);32:1-46
181. REID, J.L., LEWIS, P.J., MYERS, M.G., DOLLERY, C.T.: Cardiovascular effects of intracerebroventricular d-, and dl-propranolol in the conscious rabbit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1974);188:394-9
182. REINHARD, J.F., LIEBMANN, J.E., SCHLOSBERG, A.J.: Serotonin neurons project to small blood vessels in the brain. *Science* (1979);Vol.206:85-7
183. RETTIG, G.: Was ist gesichert in der Therapie der Angina pectoris und der Hypertonie mit Betarezeptorenblockern? *Internist* (1980);21:711

184. ROLF, L.H., WIELE, G., BRUNE, G.G.: Serotonin in platelets in patients with migraine and muscle-contraction-headache (Abstract). In: DEN HARTOG JAGER, W.A., BRUYN, G.W., HEIJSTEE, A.P.J. (ed.): 11th World Congress of Neurology. Excerpta Medica, Amsterdam (1977)
185. ROSEN, J.A.: Observations on the efficacy of propranolol for the prophylaxis of migraine. *Ann. Neurol.* (1983);13:92-3
186. RUBEGNI, M., PROVVEDI, D., BELLINI, P.G., BANDINELLI, C., DE MAURO, G.: Propranolol and platelet aggregation. *Circulation* (1975);52:964
187. RYAN, R.E.: A clinical study of tyramine as an etiologic factor in migraine. *Headache* (1974);14:43-8
188. RYAN, R.E. sen., RYAN, R.E. jun., SUDILOVSKY, A.: Nadolol: Its use in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* (1983);23:26-31
189. SAAVREDA, J.M.: Distribution of serotonin and synthesizing enzymes in discrete areas of the brain. *Fed. Proc.* (1977);36:2134-41
190. SAKAI, F., MEYER, J.S.: Abnormal cerebrovascular reactivity in patients with migraine and cluster headache. *Headache* (1979);19:257-66
191. SANDERS, W.M., ZIMMERMANN, A.W., MAHONEY, M.A., BALLOW, M.: Leucocyte histamine release in migraine. *Headache* (1980);20:307-10
192. SANDLER, M., YODIM, M.B.H., SOUTHGATE, J., HANINGTON, E.: The role of tyramine in migraine: Some possible biochemical mechanisms. In: COCHRANE, A.L. (ed.): Background to migraine, Third Migraine Symposium. Heinemann, London (1970)
193. SANDLER, M.: Monoamines and migraine: a path through the wood? In: DIAMOND, S., DALESSIO, D.J., GRAHAM, J.R., MEDINA, J.L. (ed.): Vasoactive substances relevant to migraine. Charles C. Thomas, Springfield (1975)
194. SANDLER, M.: Transitory platelet monoamine oxidase deficit in migraine: Some reflections. *Headache* (1977);17:153-8

195. SCHAZ, K., SIMON, W., GANTEN, D.: Pharmakologie und praktische Aspekte der Therapie mit Betarezeptorenblockern. Therapiewoche (1980);30:4417-27
196. SCHMIDT, R.F., THEWS, G.: Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin (1980)
197. SELBY, G., LANCE, J.W.: Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry (1960);23:23-32
198. SERCOMBE, R., AUBINEAU, P., EDVINSSON, L., HAMO, H., OWMAN, C., SEYLAZ, J.: Pharmacological evidence in vitro and in vivo for functional beta₁ receptors in the cerebral circulation. Pflügers Arch. (1977);368:241-4
199. SHAND, D.G.: Individualization of propranolol therapy. Med. Clin. North Am. (1974);58:1063-9
200. SHAND, D.G., WOOD, A.J.J.: Propranolol withdrawal syndrome - why? Circulation (1978);58:202-3
201. SHAW, S.W.J., JOHNSON, R.H., KEOGH, H.J.: Metabolic changes during glucose tolerance tests in migraine attacks. J. Neurol. Sci. (1977);33:51-9
202. SHORE, P.A., ALPERS, H.S.: Platelet damage induced in plasma by certain fatty acids. Nature (1963);200:1331-2
203. SICUTERI, F., TESTI, A., ANSELMi, B.: Biochemical investigations in headache: Increase in the hydroxy-indoleacetic acid excretion during migraine attacks. Int. Arch. Allergy (1961);19:55-8
204. SICUTERI, F.: Vasoneuroactive substances in migraine. Headache (1966);6:109-26
205. SICUTERI, F.: Endorphins, opiate receptors and migraine headache. Headache (1977);17:253-6
206. SJAASTAD, O., STENSRUD, P.: Clinical trial of a betareceptor blocking agent (LB 46) in migraine prophylaxis. Acta Neurol. Scand. (1972);48:124-8
207. SJAASTAD, O., SJAASTAD, O.V.: Histamine metabolism in cluster headache. J. Neurol. (1977);Vol.25:225-31
208. SNEDDON, J.M.: Blood platelets as a model for monoamine-containing neurones. Progr. Neurobiol. (1973);1:153-98

209. SOMERVILLE, B.W.: Platelet-bound and free serotonin levels in jugular and forearm venous blood during migraine. *Neurology* (1976);26:41-5
210. SPIERINGS, E.L.H.: The pathophysiology of the migraine attack. Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij B.V., Alphen aan den Rijn/Brussel (1980)
211. STANDNES, B.: The prophylactic effect of timolol versus propranolol and placebo in common migraine: beta-blockers in migraine. *Cephalalgia* (1982); Vol.2:165-70
212. STARLING, L.M., BOULLIN, D.J., GRAHAME-SMITH, D.G., ADAMS, C.B.T., GYE, R.S.: Responses of isolated basilar arteries to 5-hydroxytryptamine, noradrenaline, serum platelets, and erythrocytes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1975);38:650-6
213. STEARDO, L., BONUSO, S., DI STASIO, E., MARANO, E.: Selective and non-selective β -blockers: Are both effective in prophylaxis of migraine? *Headache* (1981);12:187-8
214. STENBERG, J., WASIR, H., AMERY, A., SANNERSTEDT, R., WERKÖ, L.: Comparative hemodynamic studies in man of adrenergic β_1 -receptor agents without (H93/26 = metoprolol) or with (H87/O7) intrinsic sympathicomimetic activity. *Acta Pharmacol. Toxicol.* (1975); 36:76-84
215. STENSRUD, P., SJAASTAD, O.: Short-term clinical trial of propranolol in racemic form (inalderal), d-propranolol and placebo in migraine. *Acta Neurol. Scand.* (1976);53:229-32
216. STENSRUD, P., SJAASTAD, O.: Comparative trial of tenormin (atenolol) and inderal (propranolol) in migraine. *Headache* (1980);20:204-7
217. STOCKES, G.S., WEBER, M.A., THORNELL, I.R.: *Br. Med. J.* (1974);1:60
218. TAGGART, P., CURRUTHERS, M., SOMERVILLE, W.: Electrocardiogram, plasma catecholamines and lipids, and their modification by oxprenolol when speaking before an audience. *Lancet* (1973);2:341-6

219. TAYLOR, E.A., CARROL, D., JEFFERSON, D.: CSF plasma ratios of propranolol and pindolol in man. Br. Pharmacol. Soc. (1979);8:391-2
220. THONNARD-NEUMANN, E.: Some interrelationships of vasoactive substances and basophilic leucocytes in migraine headache. Headache (1969):130-40
221. THONNARD-NEUMANN, E., TAYLOR, W.L.: The basophilic leucocyte and migraine. Headache (1973):93-107
222. TOCCO, D.J., ABRAMS, W.B., NANCARROW, J.F.: Lipid solubility and the central nervous system effects of timolol and propranolol. Proceedings of the Timolol Intercontinental Symposium, Stockholm (October 1979)
223. TOKOLA, R., HOKKANEN, E.: Propranolol for the acute attack. Br. Med. J. (1978):1089
224. TOLOSA, E.S., LOEWENSON, R.B.: Essential tremor: Treatment with propranolol. Neurology (1975);25: 1041-4
225. UMETSO, T., KATO, T.: Biochemical studies on a new β -receptor blocking agent, 1-(tert-Butylamino)-3-(2-chloro-5-methylphenoxy)-2-propanol. (II) Effect of KL 255 on ADP-induced rabbit platelet aggregation. Pharmacometrics (1973);7/1:31-34
226. UMETSO, T., KATO, T.: Biochemical studies on a new β -receptor blocking agent, 1-(tert-Butylamino)-3-(2-chloro-5-methylphenoxy)-2-propanol. (III) Effekt of KL 255 on cyclic AMP level in rabbit platelet. Pharmacometrics (1973);7/1:35-39
227. UMETSO, T., SANAI, K., KATO, T.: Effects of bupranolol, a new β -blocker, on platelet functions of rabbit and human in vitro. Thrombos. Haemostas. (1976); Vol.36,2: 376-387
228. UNGERSTEDT, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in rat brain. Acta Physiol. Scand. (1971); Suppl. 367
229. VAN ZWEITEN, P.A., TIMMERMANNS, P.B.: Comparison between the acute haemodynamic effects and brain penetration of atenolol and metoprolol. J. Cardio-vasc. Pharmacol. (1979);1:85

230. VENKATA S., RAM, C.: Clinical applications of beta adrenergic blocking drugs: A growing spectrum. *Heart, Lung* (1979);8:116-23
231. VUKOVICH, R.A., FOLEY, J.E., BROWN, J., WILLARD, D.A., BUCKLEY, M., O'KELLY, D., FITZGERALD, D., TORMEY, W., DARRAGH, A.: Effect of β -blockers on exercise double product (systolic blood pressure x heart rate). *Brit. J. Clin. Pharmacol.* (1979);7: 167s
232. WANG, S.W.S.: Letter. *New Engl. J. Med.* (1975); Vol.293,23:1206
233. WATERS, W.E.: Migraine: intelligence, social class and familial prevalence. *Br. Med. J.* (1971);2:77-81
234. WATERS, W.E.: The epidemiological enigma of migraine. *Int. J. Epidemiol.* (1973);2:189-94
235. WATERS, W.E., O'CONNOR, P.J.: Prevalence of migraine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1975);38:613-6
236. WATERS, W.E.: The prevalence of migraine. *Headache* (1978);18:53-4
237. WEBER, R.B., REINMUTH, O.M.: The treatment of migraine with propranolol. *Neurology* (1972);Vol.22: 366-9
238. WEERASURIYA, K., PATEL, L., TURNER, P.: β -adrenoceptor blockade and migraine. *Cephalalgia* (1982); Vol.2:33-45
239. WEINSTOCK, M., WEISS, C., GITTER, S.: Blockade of 5-hydroxytryptamine receptors in the central nervous system by β -adrenoceptor antagonists. *Neuropharmacology* (1977);16:273-6
240. WEITHMANN, K.U.: Beta-Blocker als Inhibitoren der Adrenalin-induzierten Thrombocytenaggregation (Abstract). GDCh-Fachgruppentagung, Medizinische Chemie, Freiburg (Mai 1978)
241. WEKSLER, B.B., PINK, J.: Propranolol as a modifier of platelet function by membrane action. *Clin. Res.* (1975);23

242. WEKSLER, B.B., GILLICK, M., PINK, J.: Effect of propranolol on platelet function. Blood (1977); Vol.49,2:185-96
243. WELCH, K.M.A., LANCE, J.W.: Prostaglandins in migraine syndrome (letter). Neurology (1975);25: 33-4A
244. WELCH, K.M.A., NELL, J., CHABI, E., MATHEW, N.T., NEBLETT, D.R., MEYER, J.S.: Neurology (1976);26: 380-1
245. WIDERØE, T.-E., VIGANDER, T.: Propranolol in the treatment of migraine. Br. Med. J. (1974);2:699-701
246. WINTHER-HANSEN, K., KLYSNER, R., GEISLER, R., BJERRE KNUDSEN, J., GLAZER, S., GORMSEN, J.: Platelet aggregation and beta-blockers. Lancet (1982):224-5
247. WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY'S RESEARCH GROUP ON MIGRAINE AND HEADACHE: Editorial comment. Hemicrania (1969);1:3
248. ZATZ, M., KEBABIAN, J.W., O'DEA, R.F.: Regulation of β -adrenergic function in rat pineal gland. Receptors Horm. Act. (1978);3:195-219
249. ZWILLENBERG, L.O., BÜSIGER, G., ZWILLENBERG, H.H.L.: Zur Hemmung der Thrombocytenaggregation durch Bupranolol. Eine aggregometrische und elektronenmikroskopische in vitro Studie. Arzneimittelforschung (drug research); Publikation in Vorbereitung (aus Lit. 250)

Produktinformationen

250. Betadrenol, Sanol Schwarz
251. Dociton, Rhein-Pharma (1981)
252. Prent, Streßgefährdetes Herz-Kreislauf-System - kardioselektive β -Rezeptoren-Blockade mit Prent, Bayer (1979)
253. Solgol, von Heyden (1981)
254. Temserin, Frosst Pharma
255. Tenormin, ICI-Pharma

Zusammenfassung

Die Ätiologie der Migräne ist bis heute, auch wegen eines fehlenden Tiermodells, ungeklärt. Wahrscheinlich handelt es sich um eine zentrale primär neurogene Erkrankung. Pathophysiologische und -biochemische Veränderungen während Migräne-Attacken wurden untersucht.

Zur Prophylaxe dieses weitverbreiteten Kopfschmerzsyndroms werden überwiegend β -Blocker eingesetzt. Diese unterscheiden sich erheblich in ihren pharmakologischen Eigenschaften, wie "intrinsic sympathicomimetic activity", Kardioselektivität, Membran-stabilisierenden Effekt, Hydro- und Lipophilie. Peripher kann ihre Wirkungsweise in einer Reduktion der während Migräne-Attacken erhöhten Katecholamine und freien Fettsäuren bestehen, sowie auf der Blockade der peripheren Serotonin-Rezeptoren. Dadurch wird die "release reaction" und die konsekutive Thrombocyten-Aggregation während der Kopfschmerzphase gehemmt.

Der therapeutische Effekt der β -Blocker beruht zentral wahrscheinlich auf einer Reduktion des während Migräne-Anfällen erhöhten Sympathikotonus und auf ihrem β -adrenerg vermittelten Effekt auf die intracerebralen Gefäße (zentrale β -Rezeptoren sind inzwischen nachgewiesen worden). Zu diskutieren ist, ob die β -Blocker zentral auch zu einer Stabilisierung des intrasynaptischen Serotonin-Spiegels in den serotonergen Neuronen führen, wodurch die Kontrollfunktion des 5-HT im Gehirn auf exogene und endogene Stimuli erhalten bliebe.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. V. Pfaffenrath für die Überlassung des Themas und die aufmerksame Betreuung, sowie Frau F. Aneser für die photographischen Arbeiten.

- L E B E N S L A U F -

Name: Drubba

Vornamen: Sabine, Charlotte, Magdalene

Geburtsdatum: 26.06.1958

Geburtsort: Frankfurt am Main (Hessen)

Schulbildung

1965 - 1966	Volksschule an der Eschenheimer Landstraße, Frankfurt/Main
1966 - 1968	Volksschule Gräfelfing bei München
1968 - 1970	Kurt-Huber-Gymnasium, Gräfelfing bei München
1970 - 1977	Bertolt-Brecht-Gymnasium, München

Abitur: Juni 1977

Durchschnittsnote: 1,9

Tätigkeiten vor
Studienbeginn:

Aug./Sept. 1977	Krankenpflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Freising
Nov. 1977	Schwesterhelferinnenkurs des Bayerischen Roten Kreuzes
1.1. - 30.10.78	angestellt als Schwestern- helferin in der Dr. Rinecker Klinik, München

Studium:

Beginn:	Mai 1980 an der Ludwig Maximilians-Universität, München
März 1983:	1. Staatsexamen

